Aus der Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie
und Parodontologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Schulte
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

TOXIZITÄTSSTEIGERUNG DES LOKALANÄSTHETIKUMS NEO-LIDOCATON®-FORTE 3% DURCH VORHERIGE APPLIKATION VON TETRACAIN

(TIEREXPERIMENTELLE STUDIE)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

BERND BURGHARTSWIESER
aus Erbach/Odw.

1985

Aus der Abteilung für Zahnärztliche Chirurgie
und Parodontologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Schulte
des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Tübingen

TOXIZITÄTSSTEIGERUNG DES LOKALANÄSTHETIKUMS NEO-LIDOCATON®-FORTE 3% DURCH VORHERIGE APPLIKATION VON TETRACAIN
(TIEREXPERIMENTELLE STUDIE)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

BERND BURGHARTSWIESER
aus Erbach/Odw.

1985

Dekan: Professor Dr. H.D. Waller
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Wörner
2. Berichterstatter: Frau Professor Dr.Dr.U.Breyer-Pfaff

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. H. Wörner
für die Überlassung des Themas und
für die hilfreiche Unterstützung
bei Durchführung der Versuche;

Herrn Prof. Dr. Arnold,
durch dessen freundliche Vermittlung die Tierversuche im Anatomischen Institut Tübingen durchgeführt werden konnten;

der Fa. Hoechst
für die statistische Auswertung
der Versuche, namentlich Herrn
Dr. Wegener und Herrn Dipl. Math.
Lüdecke.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	SCHRIFTTUMSÜBERSICHT	4
2.1.	Intoxikation durch Lokalanästhesie	4
2.2.	Lokalanästhesie- und Narkoseletalität	8
3.	PROBLEMSTELLUNG	12
4.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	20
4.1.	Versuchstiere, Tierhaltung, Durchführungsort und Materialien	20
4.1.1.	NMRI-Mäuse	20
4.1.2.	Tierhaltung	20
4.1.3.	Durchführungsort	21
4.1.4.	Materialien	21
4.1.4.1.	Waage	21
4.1.4.2.	Lokalanästhetika	21
4.1.4.3.	Spritzen	22
4.1.4.4.	Kanülen	23
4.2.	Methode der Versuchsdurchführung	24
4.2.1.	Auswahl der Applikationsorte	24
4.2.2.	Dosisberechnung	25
4.2.3.	Technik der submucösen Injektion in der Mundhöhle	26
4.2.4.	Technik der intraperitonealen Injektion	28
4.2.5.	Zeitlicher Ablauf der Versuche	29
4.2.6.	Beobachtungen der Reaktionen	30
4.3.	Auswertung der Versuchsergebnisse	32
4.3.1.	LD_{50}-Bestimmung nach BEHRENS	33
4.3.2.	LD_{50}-Bestimmung nach KÄRBER	33
4.3.3.	Die Probit-Analyse nach FINNEY	34
5.	VERSUCHE UND VERSUCHSERGEBNISSE	35
5.1.	Abgrenzung der anzuwendenden Dosis	35
5.1.1.	Neo-Lidocaton®-forte 3 %ig - intraperitoneale Injektion	35
5.1.2.	Tetracain 0,5 %ig- intraperitoneale Injektion	35
5.1.3.	Tetracain 20 %ig - sublinguales Aufträufeln	36

Seite

5.1.4. Tetracain 20 %ig - submucöse Injektion .. 36

5.2. Bestimmung der LD_{50} 37

5.2.1. Tetracain 0,5 %ig - intraperitoneale Injektion, männliche Versuchstiere 38

5.2.2. Tetracain 0,5 %ig - intraperitoneale Injektion, weibliche Versuchstiere 42

5.2.3. Tetracain 20 %ig - submucöse Injektion, männliche Versuchstiere 46

5.2.4. Tetracain 20 %ig - submucöse Injektion weibliche Versuchstiere 49

5.2.5. Neo-Lidocaton®-forte 3 %ig - intraperitoneale Injektion, männliche Versuchstiere 53

5.2.6. Neo-Lidocaton®-forte 3 %ig - intraperitoneale Injektion, weibliche Versuchstiere 56

5.3. Beeinflussung der Toxizität von Neo-Lidocaton®-forte 3 % durch vorherige Gabe von Tetracain 20 % 59

5.3.1. Beeinflussung der LD_{50} von Neo-Lidocaton®-forte 3 % durch vorherige Applikation von 20 %, 30 % und 40 % der LD_{50} 20 %iger Tetracainlösung 61

5.3.2. Beeinflussung der 0 %-Letalitätsdosis von Neo-Lidocaton®-forte 3 % durch vorherige Applikation von 20 %, 30 % und 40 % der LD_{50} 20 %iger Tetracainlösung .. 61

5.3.3. Beeinflussung der 0 %-Letalitätsdosis von Neo-Lidocaton®-forte 3 % durch 1/4 der LD_{100} 20 %iger Tetracainlösung 62

6. DISKUSSION 63

7. ZUSAMMENFASSUNG 71

8. LITERATURVERZEICHNIS 74

9. ANHANG 83

10. LEBENSLAUF 86

1. EINLEITUNG

Durch die lokale Schmerzausschaltung ist es dem Zahnarzt möglich geworden, bestimmte zahnärztlich-chirurgische Eingriffe vorzunehmen und konservierende und prothetische Behandlungsmaßnahmen in Schmerzfreiheit durchzuführen. Die schmerzfreie Behandlung erhöht außerdem die Bereitschaft der Patienten, solchen Eingriffen zuzustimmen. Dennoch scheint das Wissen um die Möglichkeit der Schmerzausschaltung (47) und das Vertrauen der Patienten in deren tatsächliche Wirkung nicht in jedem Fall vorhanden zu sein, was zusätzliche beruhigende Maßnahmen erforderlich macht.

Nach KIELHOLZ (21) ist die beste Prophylaxe der Angst das ärztliche Gespräch über die Angst und laufende Orientierung und Information des Patienten, was geschieht, sowie die Vermeidung von angstauslösenden und angstinduzierenden Handlungen.

Neben dieser psychologischen Einflußnahme des Behandlers stehen pharmakologische Substanzen zum Abbau der Angst zur Verfügung, die sich aber auf die Toxizität des verabreichten Lokalanästhetikums auswirken können.

Eine gängige Methode ist die Prämedikation besonders ängstlicher Patienten mit Valium® (Diazepam).
SIEGEL (48), WÜNSCHE (56) und RUNTE (41) kamen zu dem Ergebnis, daß es durch Prämedikation mit Valium® zu einer signifikanten Steigerung der Toxizität der verwendeten Lokalanästhetika kommt.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, wie sich die Toxizität des Lokalanästhetikums Neo-Lidocaton®-forte 3 % (Zusammensetzung: Lidocain HCl USP 30 mg, Vasopressin 0,25 IE., l-Norepinephrin 0,02 mg und Konservantien ad 1 ml) bei vorheriger Applikation des Oberflächenanästhetikums Pantocain® (Tetracain) verändert.

Neo-Lidocaton®-forte 3 % enthält als Lokalanästhetikum das Lidocain, welches 1946 von LÖFGREN synthetisiert wurde und seit seiner Einführung in die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde das meist verwendete Lokalanästhetikum darstellt.

Lidocain verdankt seinen Erfolg in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde seiner im Verhältnis zum Procain höheren analgetischen Potenz (Procain : Lidocain wie 1 : 4), seiner im Verhältnis zum Procain relativ geringeren Toxizität (Toxizität Procain : Lidocain wie 1 : 2) und nicht zuletzt dem weitgehenden Fehlen von Nebenwirkungen.

Als Vasokonstringentien sind dem Neo-Lidocaton®-forte 3 % Vasopressin und l-Norepinephrin beigegeben.
Es handelt sich um Vasokonstringentien, die zwar eine gewünschte Gefäßverengung ermöglichen, die aber nicht die starke Beeinflussung der Herzfunktion (Tachycardie, positive Inotropie, positive Chronotropie) wie bei Verwendung von Adrenalin als Vasokonstringens bewirken und die nicht in den Glucosestoffwechsel eingreifen.

Tetracain, ein Oberflächenanästhetikum, wird heute dazu verwendet, den Einstichschmerz und die Angstschwelle vor der Lokalanästhesie herabzusetzen oder zu beseitigen. Als weitere Indikationen für die Anwendung von Tetracain kommen in Frage z.B. Milchzahnextraktionen, Beseitigung des Würgereflexes bei Abdrucknahmen oder Röntgenaufnahmen, das Aufpassen von Kronenringen bei Kupferringabdrücken, Zahnreinigungen und Inzisionen oberflächlich liegender submucöser Abszesse.

Das 1928 von EISLEB synthetisierte Tetracain besitzt eine sehr hohe analgetische Potenz (Procain : Tetracain wie 1 : 10), beinhaltet aber den Nachteil einer sehr hohen Toxizität (Toxizität Procain : Tetracain wie 1 : 10), weshalb es in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde nur als Oberflächenanästhetikum Verwendung findet.

Zur gleichen Zeit untersucht HUNSICKER-BURGHARTSWIESER (17) die Toxizitätsveränderung des Lokalanästhetikums Ultracain®

D-S forte (Zusammensetzung von 1 ml Lösung: 40 mg Articainhydrochlorid, 0,01 mg Adrenalin und 1 mg p-Hydrobenzoesäuremethylester) nach vorheriger Applikation des Oberflächenanästhetikums Pantocain® (Tetracain).

2. SCHRIFTTUMSÜBERSICHT

2.1. Intoxikation durch Lokalanästhesie

Aufgrund der Vorteile der Lokalanästhesie (24) stellt diese Art der Schmerzausschaltung die Methode der Wahl in der zahnärztlichen Praxis dar (13).

Neben den örtlichen Zwischenfällen (Hyp- oder Parästhesien infolge einer mechanischen Traumatisierung des Nervenstammes, Ulzerationen und Nekrosen im Applikationsbereich, Kieferklemme, Kanülenbruch, Aspiration oder Verschlucken einer Kanüle und örtlichen Gefäßkrämpfen (2)) sind besonders die allgemeinen Zwischenfälle (Herz- und Kreislaufzwischenfälle, toxische Krämpfe und Lähmungen, tetaniformer Anfall, Apoplexie) für den praktischen Zahnarzt von Bedeutung, da diese Zwischenfälle vereinzelt zum Exitus des Patienten führen können.

Von entscheidender Bedeutung für das Auftreten solch schwerer Zwischenfälle soll eine versehentliche intravasale Injektion oder eine ihr unbeabsichtigt gleichkommende Applikationsart, wie z.B. die Injektion in entzündetes Gebiet, sein (31).

Nach Untersuchungen von ROST (40) wurde bei 5896 Injektionen in 4,8 % aller Injektionen ein Gefäß getroffen, am häufigsten bei der Leitungsanästhesie des Nervus mandibularis.

In der amerikanischen Literatur wird bei der terminalen Anästhesie mit etwa 4 - 8 % intravasalen Injektionen gerechnet (44).

HARRIS (9) kommt zu dem Ergebnis, daß bei 1000 Injektionen - soviel Injektionen führt ein Zahnarzt nach Schätzungen jährlich aus (26) - in 3,2 % der Fälle ein Gefäß getroffen wird.

Applikationsorte	Gefäßtreffer in %
Mandibularisanästhesie	11,3
Tuberanästhesie	6,5
Foramen palatinum majus	5,2
Foramen infraorbitale	5,0
Lokalanästhesie palatinal	2,7
Lokalanästhesie sonstige	1,0

Tabelle 1. Gefäßtreffer bei Lokalanästhesie nach ROST (40)

Daraus wird die Notwendigkeit der Aspiration zur Vermeidung einer intravasalen Injektion ersichtlich, deren Unterlassung heute als Behandlungsfehler gewertet wird.

Bei allgemeinen Zwischenfällen kommt es zur Entfaltung pharmakologischer Wirkungen des Lokalanästhetikums und seiner Zusätze, besonders des Vasokonstriktors, mit Ausprägung einer klinischen Symptomatik, die unter Umständen die Bedrohlichkeit der Intoxikation erkennen läßt.

Toxische Erscheinungen machen nach LASSNER (29) 98 % aller ernstlichen Störungen im Zusammenhang mit einer Lokalanästhesie aus.

MOORE und BRIDENBAUGH (35) berichteten, daß bei 36 113 Leitungsanästhesien bei 1,5 % der Patienten toxische Erscheinungen auftraten.

Zu leichteren Störungen wie Unruhe, Angstgefühl, Sprechdrang kam es bei 1,2 %, zu schweren Vergiftungserscheinungen bei 0,2 % der Patienten.

Nach unserer Meinung dürfte das Auftreten von leichteren Störungen wie z.B. Sprechdrang, Unruhe und Angstgefühl bei 1,2 % aller Leitungsanästhesien, wie MOORE und BRIDENBAUGH (35) berichteten, zu niedrig angesetzt sein.

Mit 0,3 % aller Leitungsanästhesien ist das Auftreten von schweren Vergiftungserscheinungen hingegen überbewertet.

Geht man von 1000 Injektionen aus, die ein Zahnarzt jährlich durchführen soll (26), dann müßte es nach den Ergebnissen von MOORE und BRIDENBAUGH (35) jährlich in jeder zahnärztlichen Praxis zu drei schweren Lokalanästhetikaintoxikationen kommen.

Die Häufigkeit von milden Zeichen einer Intoxikation mit Erregung der Hirnrinde und des verlängerten Marks mit Atem- und Vasomotorenzentrum wird nach FINSTERER (3) in der zahnärztlichen Lokalanästhesie mit einer Häufigkeit von 3 - 10 % angegeben.

Rund 20 - 25 % aller Patienten haben bei Lokalanästhesie mit Adrenalin als Vasokonstriktor eine Tachycardie, die bei Verwendung von Lösungen ohne Adrenalin deutlich seltener ist (43).

Bei der Untersuchung des Lokalanästhetikums Ultracain mit 1 : 100 000 Adrenalin in der ersten Gruppe und 1 : 25 000 Noradrenalin als Vasokonstriktor in der zweiten Gruppe wurden in 2,1 % beim Adrenalin und in 18 % beim Noradrenalin Nebenwirkungen festgestellt. Bei Noradrenalin war der Unterschied geschlechtsspezifisch, d.h. die Zwischenfallsrate war durch Noradrenalin nur bei Frauen erhöht (54). In einer Umfrage (47) geben 14 % der Befragten eine Übelkeit im Zusammenhang mit der Spritze beim Zahnarzt an, wobei eine Differenzierung nach Art und Schwere der Zwischenfälle nicht erfolgte.

Betrachtet man ferner die in der Literatur (9, 40, 44) angegebenen Werte für die Möglichkeit einer intravasalen Injektion, erscheinen schon unter diesem Aspekt die in einer Größenordnung von 1,2 % von MOORE und BRIDENBAUGH (35) angegebenen leichteren Intoxikationserscheinungen als zu niedrig angesetzt.

Die Lokalanästhesie unterscheidet sich im Mundhöhlen- und Kieferbereich von der der meisten anderen Regionen dadurch, daß hier wegen der stärkeren Durchblutung und der erforderlichen Knochendurchdringung höhere Konzentrationen notwendig sind (27).

Während HERRMANN (13) eine absolute Überdosierung des Lokalanästhetikums im zahnärztlichen Bereich auf Grund der geringen für die Schmerzausschaltung benötigten Mengen für nur selten gegeben sieht - eine vorherige Anwendung von Oberflächenanästhetikum sollte jedoch berücksichtigt werden -, kommt FINSTERER (3) zu dem Schluß, daß man bei Konzentrationen um 3 % auch in der Zahnheilkunde relativ rasch in den Bereich der zulässigen Maximaldosen kommen kann.

Von größerer praktischer Bedeutung im Rahmen einer Lokalanästhesie ist die relative Überdosierung, z.B. durch intravasale Injektion oder Injektion in entzündetes Gebiet.

Lebensbedrohliche Zwischenfälle können durch Einwirkungen des Lokalanästhetikums auf das Zentralnervensystem und auf das Herz-Kreislaufsystem entstehen.

Kommt es zu einer Intoxikation durch das Lokalanästhetikum, kann man im klinischen Vergiftungsbild nach PITKIN, SOUTHWORTH und HINGSON (39) eine Erregungs- und eine Lähmungsphase unterscheiden.

Im Falle einer Intoxikation passieren die Lokalanästhetika die Blut-Liquorschranke und führen durch die Hemmung der besonders empfindlichen inhibitorischen Neurone im Zentralnervensystem bei leichteren Vergiftungen zur Ausbildung einer reversiblen Erregungssymptomatik (Angstzustände, Unruhe, tonisch-klonische Krämpfe) (18).

Bei schweren Intoxikationen besteht mit dem Eintritt in die Lähmungsphase durch Depression exzitatorischer Neurone (zunehmende Bewußtseinstrübung, Blutdruckabfall, Atemdepression, Atemstillstand) für den Patienten akute Lebensgefahr (18).

Bei massiven Vergiftungsfällen, z.B. schnelle intravasale Injektion, kann die Erregungsphase übersprungen werden und die Lähmungsphase direkt eintreten (22), ein besonders bedrohlicher Zwischenfall, da die klinische Symptomatik der Erregungsphase als Warnzeichen für den Behandler entfällt.

LÜLLMANN (33) stellte tierexperimentell hierzu fest, daß nach intravenöser Injektion eines Lokalanästhetikums die Konzentration im Zentralnervensystem (Großhirnhemisphäre, Kleinhirn, Medulla oblongata) 30 Sekunden nach der Applikation ein Vielfaches (3-4 fache) des Serumspiegels betrug.

Die hohe Konzentration des Lokalanästhetikums im Zentralnervensystem ist die Folge der guten Lipidlöslichkeit der Lokalanästhetika und des hohen Lipoidgehaltes des Zentralnervensystems.

Unterschiede in der Wirkung der Substanzen selbst auf das Zentralnervensystem sind bisher noch nicht festgestellt worden, wohl gibt es aber bei den Lokalanästhetika vom Amidtyp Unterschiede zwischen verabreichter Dosis und dem Auftreten zentraler Nebenwirkungen (25).

Auch Organe, die weniger lipoidreich sind (z.B. Muskulatur), enthalten Lokalanästhetikakonzentrationen, die dem Blutgehalt vergleichbar sind, was verdeutlicht, daß die Lokalanästhetika keine besondere Affinität zum peripheren Nerven besitzen (33).

So ist die Herz-Kreislaufsymptomatik einerseits Folge der zentralnervösen Funktionsstörungen, andererseits Folge des direkten Angreifens der Lokalanästhetika am Herzen, insbesondere an den automatischen Reizbildungs- und Erregungsleitungsstrukturen (18); verbunden mit Frequenzabnahme, Verlängerung der Überleitungszeit, verminderter Erregbarkeit und verminderter Kontraktionskraft.

2.2. Lokalanästhesie- und Narkoseletalität

Die Gegenüberstellung der Sicherheit der Lokalanästhesie und der Allgemeinanästhesie ist problematisch, denn neben der Berücksichtigung der zur Narkose oder Lokalanästhesie verwendeten pharmakologischen Substanzen ist die Handhabung

des Lokalanästhetikums und ganz besonders des Narkotikums von großer Bedeutung.

Nach einer von SCHIFFBÄUMER (42) veröffentlichten Statistik beträgt die Letalität für Chloroformnarkosen 1 : 3 000, für Äthertropfnarkosen 1 : 15 000, für Äther-Apparatnarkosen 1 : 25 000 und für Lachgasnarkosen 1 : 40 000.

Wie SCHÖN (44) betont, kommt es in erster Linie auf die Beherrschung der Narkosetechnik, gewissenhafte Beobachtung des Patienten und Beobachtung des Narkoserisikos an, um schwere Zwischenfälle oder Todesfälle zu vermeiden.

Ist dies gewährleistet, kann das Letalitätsrisiko der Narkose erheblich gesenkt werden.

So berichtet SCHÖN (44) 1952 z.B. von folgenden Werten:

Tübinger Klinik: 35 000 Inhalationsnarkosen - kein Todesfall
SELDIN: 250 000 Stickoxydul-Sauerstoffnarkosen - 2 Todesfälle
Prof. MOOS (New York): 60 000 Narkosen mit reinem Stickoxydul - ohne Zwischenfall
CLEMENT (New York): 135 000 Stickoxydul-Sauerstoff-Narkosen - keinen Todesfall

KILLIAN (23) gibt für eine Äthernarkose 1961 die Letalität mit 1 : 20 000 - 30 000 und für eine Lachgasnarkose mit 1 : 100 000 - 200 000 an.

Bei der Lokalanästhesie handelt es sich aber keineswegs um eine völlig gefahrlose Methode der Schmerzausschaltung, wie Berichte verschiedener Autoren über Todesfälle im Zusammenhang mit einer Lokalanästhesie (13, 14, 37, 51, 53) belegen. Von allen beim statistischen Bundesamt für den medizinischen Bereich aufgeführten Todesfällen entfallen ca. 60 % in den Bereich der Lokalanästhesie (7).

Nach Schätzungen soll es jährlich zu etwa 88 Todesfällen nach Lokalanästhesie im gesamten medizinischen Bereich in der Bundesrepublik Deutschland kommen (13).

Bezogen auf die außerordentlich hohen Zahlen täglicher Lokalanästhesien in der ganzen Welt, wird im allgemeinen ein

Letalitätsrisiko von 1 : 100 000 - 200 000 angegeben (22).

Unter den Gesamtkomplikationen entfallen 45 % allein auf otolaryngologische (23 %) und dentale (22 %) Anästhesien, 55 % auf alle übrigen medizinischen Anwendungsbereiche (14).

Wie aus der folgenden von SELDIN (49) veröffentlichten Tabelle ersichtlich, spielt bei der Anwendung der Lokalanästhesie ferner der Anwendungsbereich eine entscheidende Rolle.

Local Anesthetic Deaths in Medicine and Dentistry-Comparison of Published Statistics

Reporter	Total cases	Procedures	Anesthetic	Anesthetic deaths	Mean mortality percentage
Furstenberg and others	30,000	Tonsillectomies	Cocaine Hydrochloride	3	0.010
Ireland, Ferguson & Stark	39,298	Ear, nose, and throat	Cocaine Hydrochloride and Tetracaine Hydrochloride	7	0.018
Schindler	22,231	Gastroscopy	Cocaine Hydrochloride and Tetracaine Hydrochloride	3	0.013
Williams	6,378	Nose and throat	Cocaine Hydrochloride	2	0.013
Seldin and Recant	90,000,000 +	All dental procedures	Local anesthetics, mainly procaine hydrochloride	2	0.00002
Beecher and Todd	7,600	General surgery	Topical and Regional	1	0.01
Seldin	4,244,449	Oral surgery	Local Anesthesias	3	0.00007

Tabelle 2. Vergleichende Statistiken über Todesfälle nach Lokalanästhesie (nach SELDIN)

Im Vergleich zur Zahnheilkunde ist das Lokalanästhesie-Letalitätsrisiko des Nachbarbereiches HNO mit 1 : 45 000 sehr hoch.

Die 90 Millionen Anästhesien, bezogen auf alle zahnärztlichen Behandlungsmaßnahmen, dürften allerdings zur Bewertung des Letalitätsrisikos der Lokalanästhesie nicht herangezogen werden, da diese Anzahl von Lokalanästhesien auch klein-

ste Behandlungsmaßnahmen (z.B. Aufpassen von Kronenringen, Zahnsteinentfernungen usw.) beinhaltet.

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, beträgt das Letalitätsrisiko nach SELDIN im Rahmen zahnärztlich-chirurgischer Maßnahmen in etwa 1 : 1 400 000.

Dieses Verhältnis entspricht größenordnungsmäßig den rechnerisch ermittelten Angaben aus der Todesfallstatistik für die Bundesrepublik Deutschland mit einem Letalitätsrisiko einer Lokalanästhesie von 1 : 2 - 3 000 000 (55).

Geht man nun von jährlich ca. 90 Todesfällen im gesamten medizinischen Bereich der Bundesrepublik Deutschland infolge einer Lokalanästhesie aus (13), entfallen 22 % - nämlich ca. 20 Todesfälle - auf dentale Anästhesien.

Laut der Statistik der Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung (28) (siehe Anhang) wurden von 36 237 praktizierenden Zahnärzten 1983 insgesamt 31 520 534 Infiltrations- und Leitungsanästhesien durchgeführt, d.h. pro Zahnarzt 870 Infiltrations- und Leitungsanästhesien pro Jahr.

Bei 20 Todesfällen, die auf dentale Anästhesien zurückzuführen sein sollen, ergibt sich daraus ein Letalitätsrisiko von ca. 1 : 1 500 000.

Die Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung teilte in einem Schreiben vom 16.10.1984 mit, daß die seit vielen Jahren dem Zahnärztlichen Arzneimittelausschuß BDZ/KZBV eingereichten "Nebenwirkungsmeldungen" zwar Zwischenfälle nach Lokalanästhesien beinhalten, daß aber Todesfälle bisher nicht bekannt wurden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Lokalanästhesie im Bereich der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde auch vor der noch so gut durchgeführten Allgemeinanästhesie den absoluten Vorrang besitzt.

3. PROBLEMSTELLUNG

Überlagerungen von Wirkungen verschiedener gleichzeitig verabreichter Pharmaka sind im Hinblick auf mögliche Wirkungsveränderungen von hohem medizinischen Interesse. So kann z.B. die Wirkungsveränderung im Rahmen einer Kumarintherapie durch die Gabe bestimmter Pharmaka zu lebensgefährlichen Komplikationen führen.

In der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde ist im Rahmen der Lokalanästhesie von besonderem Interesse, wie eine vorherige Prämedikation die Toxizität des verwendeten Lokalanästhetikums beeinflußt, und ob es bei Kombination von Oberflächenanästhetikum und Infiltrationsanästhetikum zu Toxizitätsüberlagerungen beider Anästhetika kommt.

Unter Umständen muß sogar der Einsatz der Prämedikation und die vorherige Oberflächenanästhesie bei der Verwendung eines Infiltrations- oder Leitungsanästhetikums bedacht werden.

Der toxizitätssteigernde Einfluß von Valium® (Diazepam) auf die Toxizität einiger Lokalanästhetika wurde von SIEGEL (48), WÜNSCHE (56) und RUNTE (41) untersucht, mit dem Ergebnis, daß bei der Verwendung von Valium® zur Prämedikation die Höchstdosis des verwendeten Lokalanästhetikums um ca. 1/3 gesenkt werden sollte.

Bei Kindern gewinnt die Möglichkeit, die notwendige Infiltrations- oder Leitungsanästhesie möglichst schmerzlos unter Vermeidung des Einstichschmerzes auszuführen, nicht nur unter dem Aspekt der Toxizität, sondern auch psychologisch eine nicht zu unterschätzende Bedeutung.

Die in der Literatur angegebenen Grenzdosen beziehen sich auf 70 kg schwere Erwachsene und liegen für 2 %ige Lösungen deutlich höher als die in der zahnärztlichen Praxis für eine ausreichende Anästhesie benötigten Mengen.

Bei 3- und 4 &igen Lösungen besteht jedoch die Möglichkeit, daß die Grenzdosierung überschritten werden kann.

Bei Kindern steigt die Gefahr der Intoxikation beträchtlich, da zwar zur Erzielung einer ausreichenden Anästhesie fast die gleiche Menge Anästhetikum benötigt wird, die zulässige Grenzdosis jedoch bedeutend niedriger ist (27).

Die Gefahr liegt besonders in der Verwendung hoch konzentrierter Lösungen bei Kindern, wie folgendes Beispiel verdeutlicht. Für ein 20 kg schweres Kind beträgt die Maximaldosierung von z.B. Lidocain und Ultracain 7 mg/kg, d.h. 140 mg absolut. Bei einer 3 %igen Xylocainlösung ist die Maximaldosierung bereits mit 4,5 ml, bei Ultracain 4 % sogar schon mit 3,5 ml erreicht.

Eine zusätzliche Prämedikation oder Verwendung eines Oberflächenanästhetikums darf in diesem Fall nicht unberücksichtigt bleiben.

Die meisten Autoren sind der Auffassung, daß durch großzügige Anwendung von Oberflächenanästhetikum eine erhebliche Dosissteigerung verursacht wird, einige Autoren, z.B. KRÜGER (27) und FRENKEL (3), addieren die toxischen Wirkungen sogar linear.

Die vorliegende Arbeit soll klären, ob es im Tierversuch durch die vorherige Applikation eines Oberflächenanästhetikums zu einer Toxizitätssteigerung des anschließend injizierten Lokalanästhetikums kommt.

Als Präparate dienen hierzu

a) 0,5 %ige Tetracainlösung und 20 %ige Tetracainlösung als Oberflächenanästhetikum

Tetracain wurde 1930 in die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde eingeführt und findet bis heute als Oberflächenanästhetikum Verwendung.

Die metabolische Inaktivierung erfolgt in Form einer hydrolytischen Spaltung durch die Pseudocholinesterase, ein En-

zym, welches in unterschiedlichen Mengen in den verschiedenen Geweben und im Plasma vorkommt und stärkeren Speciesschwankungen unterliegt.

Durch eine genetisch bedingte Atypie der die Hydrolyse katalysierenden Serum- oder Pseudocholinesterase bei 4 % der mitteleuropäischen Bevölkerung ist die Inaktivierung der Lokalanästhetika vom Estertyp beeinträchtigt, was sich in einer verstärkten systemischen Toxizität äußern kann (18).

In Dauerinfusionstesten, welche ein Maß für die Metabolisierungsrate darstellen, ermittelten HARNISCH (8) und HOLLER (15) bei Kaninchen verträgliche Maximaldosen von 2 mg/kg/min für Procain und 0,15 mg/kg/min für Tetracain.

Beim Tetracain verzögert die Alkylierung der ringständigen Aminogruppe die hydrolytische Spaltung (50), mit der Folge, daß die Metabolisierungsrate des Tetracain nur etwa 10 % von der des Procains erreicht.

Die Hydrolyserate im Plasma eines erwachsenen Menschen wird nach HÜLLER (16) mit 0,25 mg/kg/min angegeben.

Aus diesen Werten läßt sich ableiten, daß, wie von MEYER und NOLTE (32) ausgeführt, die menschliche Serumcholinesterase Lokalanästhetika vom Estertyp wesentlich schneller hydrolysiert als die Serumcholinesterase von verschiedenen Labortieren, mit der Folge, daß Estertyp-Lokalanästhetika beim Menschen weniger toxisch sind als bei anderen Säugern.

Die zulässige Grenzdosis für Tetracain beträgt laut DAB 6 20 mg, wobei keine Angabe zur Applikationsart gemacht wird. Auf Grund seiner Eigenschaften (s. S. 2) sollte es jedoch nur noch als Oberflächenanästhetikum zum Einsatz kommen.

Wegen der schnellen esterhydrolytischen Metabolisierung der Lokalanästhetika vom Estertyp ist eine Nachinjektion in entsprechendem Zeitabstand grundsätzlich möglich (1), Zwischenfälle haben trotz des dramatischen Verlaufes im Allgemeinen eine gute Prognose (32).

Nach LAUBENDER und OST (30) stellt jedoch bereits eine Tetracaindosis von 1 mg/kg eine große Gefahr dar; die tödli-

che Dosis für den Menschen liegt bei 1,5 - 3 mg/kg (die letale Menge beträgt für einen 70 kg schweren Erwachsenen 105 - 210 mg, für ein 20 kg schweres Kind 30 - 60 mg).

HOHLFELD (14) macht keine weiteren Angaben über die Applikationsart, dennoch ist anzunehmen, daß es sich um Tetracain-Injektionen handelt, da er bei der Aufzählung der Zwischenfälle mit Tetracain ausschließlich Tetracain-Injektionen erwähnt hat.

Da Tetracain ein bereits seit über 50 Jahren gebräuchliches Anästhetikum ist, liegen zahlreiche Toxizitätsuntersuchungen vor, die als Richtwerte für unsere Versuche herangezogen wurden.

SCHRÖDER (46) untersuchte im Tierversuch an Kaninchen die Schwellendosis (= Dosis, bei der erste Anzeichen einer Intoxikation auftreten) von Tetracain in Abhängigkeit von verschiedenen Applikationsorten.

Schwellendosis	i.v.	1,0 mg/kg
	harter Gaumen	2,0 mg/kg
	Mundvorhof	2,75 mg/kg

Tabelle 3. Schwellendosis von Tetracain in Abhängigkeit von verschiedenen Applikationsorten

HEDDERGOTT (10)	Tetracain LD_{50}	i.v.	6-10 mg/kg (Kaninchen)
HOLLER (15)	Tetracain LD_{50}	i.v.	9,5 mg/kg (Mäuse)
FUSSGÄNGER und SCHAUMANN (5)	Tetracain LD_{50}	i.v.	8,6 mg/kg (Mäuse)
KEIL und VIETEN (20)	Tetracain LD_{50}	i.v.	9,5 mg/kg (Mäuse)
HOLLER (15)	Tetracain LD_{50}	s.c.	42,0 mg/kg (Mäuse)
KEIL und RADEMACHER (19)	Tetracain LD_{50}	s.c.	42,0 mg/kg (Mäuse)
HENN (11)	Tetracain LD_{50}	s.c.	50,0 mg/kg (Kaninchen)

Tabelle 4. Zusammenstellung früherer Toxizitätsuntersuchungen von Pantocain® (Tetracain)

b) Neo-Lidocaton®-forte 3 % als Lokalanästhetikum

Die anästhesierende Substanz in Neo-Lidocaton®-forte 3 % ist Lidocain, als Vasokonstringentien sind Vasopressin und l-Norepinephrin enthalten.

Die Biotransformation der Lokalanästhetika vom Amidtyp findet vorwiegend in der Leber statt, wobei sich entsprechend dem Ort der Biotransformation Funktionsstörungen der Leber auf die Inaktivierungsrate auswirken (18).

Auch für Lidocain führten HARNISCH (8) und HOLLER (15) Dauerinfusionsteste mit Kaninchen durch und ermittelten verträgliche Maximaldosen von 0,5 mg/kg/min.

Die mikrosomale Enzymaktivität bei den meisten Säugern ist wesentlich stärker als beim Menschen, mit der Konsequenz, daß Lokalanästhetika vom Säureamidtyp beim Menschen toxischer in Erscheinung treten als bei Labortieren (34).

Die zulässige Grenzdosis wird in der Literatur mit 2,9 mg/kg ohne Vasokonstringens und mit 7 mg/kg mit Vasokonstringens angegeben und sollte individuell für den betreffenden Patienten errechnet werden.

Bei Nachinjektionen sind die therapeutischen Dosierungsgrenzen als Maximaldosierungen zu betrachten (1).

Zwischenfälle verlaufen zwar nicht so dramatisch wie bei den Lokalanästhetika vom Estertyp, wegen des langsameren Metabolismus in der Leber können sie aber länger dauern und deswegen schwerer sein (32).

Da es sich bei Lidocain ebenfalls um ein lange gebräuchliches Lokalanästhetikum handelt, liegen auch hier zahlreiche Toxizitätsuntersuchungen vor.

SCHRÖDER (46) untersuchte im Tierversuch an Kaninchen die Schwellendosis (= Dosis, bei der erste Anzeichen einer Intoxikation auftreten) von Lidocain in Abhängigkeit von verschiedenen Applikationsorten.

Schwellendosis	i.v.	4,5 mg/kg
	harter Gaumen	11,0 mg/kg
	Mundvorhof	16,0 mg/kg

Tabelle 5. Schwellendosis von Lidocain in Abhängigkeit von verschiedenen Applikationsorten

Vasopressin, ein Hormon der Neurohypophyse, wirkt antidiuretisch und stimuliert vor allem die Gefäßmuskulatur im Sinne einer Vasokonstriktion (12), wobei der entscheidende Vorteil dieser Substanz in einem Fehlen von ausgeprägten Wirkungen auf das Myokard und das Reizleitungssystem der Herzens liegt (36).

KEIL und VIETEN (20)	Lidocain LD_{50}	i.v.	30,0 mg/kg (Mäuse)
HOLLER (15)	Xylocain LD_{50}	i.v.	30,0 mg/kg (Mäuse)
	Xylocain LD_{50}	i.p.	138,0 mg/kg (Mäuse)
WÜNSCHE (56)	Xylocain LD_{50} 2 % mit 1,25 mg% Epinephrin	i.p.	116,25 mg/kg (Mäuse)
RUNTE (41)	Xylestesin - S LD_{50}	i.p.	107,25 mg/kg (Mäuse)
	Xylestesin - F LD_{50}	i.p.	106,25 mg/kg (Mäuse)

Tabelle 6. Zusammenstellung früherer Toxizitätsuntersuchungen von Lidocain im Tierversuch

Bis im Jahre 1956 die synthetische Herstellung von Vasopressin gelang, war in dem natürlichen Extrakt neben dem Vasopressin noch das Neurohypophysenhormon Oxytocin enthalten, welches eine kontraktionsfördernde Wirkung auf die Uterusmuskulatur ausübt und einen Vasodilator darstellt.

Während die natürlichen Vasopressine in Position 8 Lysin oder Arginin als basischen Aminosäurerest eingebaut haben, steht bei dem von HERFERT (12) untersuchten synthetischen Analogon POR 8 (Ornithin-Vasopressin) das Ornithin an Position 8.

HERFERT (12) kommt zu dem Ergebnis, daß es sich bei dem synthetisch hergestellten POR 8 (Ornithin-Vasopressin) um einen vollwertigen Vasokonstriktor handelt, der gegenüber den bisher als Vasokonstriktoren gebräuchlichen Katecholaminen bei einer Dosierung von 10 - 15 I.E POR 8 auf 100 ml anästhesierende Lösung mindestens gleich wirksam ist, mit dem Vorteil, daß es bei der Verwendung des synthetischen Vasokonstriktors vom neurohypophysären Typ nach seinem Abbau nicht

wie beim Adrenalin zu einer reaktiven Vasodilatation kommt (36).

Mit Noradrenalin, welches neben dem Adrenalin im Nebennierenmark des Menschen vorkommt, ist es möglich, unter Schonung des Herzens und der energetischen Stoffwechselreserven eine Tonisierung des Gefäßsystems zu erreichen.

Allerdings muß Noradrenalin höher als Adrenalin dosiert werden. In der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde verwendet man noch immer Noradrenalinkonzentrationen von 1 : 50 000, wobei die Vorteile gegenüber den mit Adrenalin kombinierten Präparaten wieder aufgegeben werden.

Im einzelnen entstehen folgende Fragen:

1. Wie hoch ist die LD_{50} des intraperitoneal injizierten Neo-Lidocaton®-forte 3 %?
2. Wie hoch sind die LD_{50}-Werte für Tetracain bei intraperitonealer und bei submucöser Injektion?
3. Unterscheiden sich die für Tetracain ermittelten LD_{50}-Werte in Abhängigkeit von ihrem Applikationsort?
4. Tritt nach vorheriger Applikation von Tetracain eine Toxizitätssteigerung des Lokalanästhetikums Neo-Lidocaton®-forte 3 % auf?
5. Kommt es, falls eine Toxizitätssteigerung des Lokalanästhetikums Neo-Lidocaton®-forte nach vorheriger Applikation von Tetracain eintritt, zu einer linearen Addition der toxischen Wirkungen beider Lokalanästhetika?
6. Welchen Aussagewert haben die vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen für die tägliche Praxis?

4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Untersuchung wurde vom Regierungspräsidium Tübingen mit Schreiben vom 15. April 1982 genehmigt (Az: 37-9552).

4.1. Versuchstiere, Tierhaltung, Durchführungsort und Materialien

4.1.1. NMRI-Mäuse

Als Versuchstiere verwendeten wir wie SIEGEL (48), RUNTE (41) und WÜNSCHE (56) NMRI-Mäuse (Navel Medical Research Institute). Die männlichen und weiblichen Versuchstiere wurden von der Süddeutschen Versuchstierfarm GmbH & Co. KG in 7200 Tuttlingen bezogen.

4.1.2. Tierhaltung

Die Tiere wurden nach ihrer Ankunft in durchsichtigen Kunststoffkäfigen nach SIEGEL und GÖNNERT (52), welche eine Anordnung nach dem Schubladenprinzip ermöglichten, untergebracht.

Die Tiere wurden in verschieden großen Käfigen mit einer Tierzahl von 3 bis maximal 12 Tieren pro Käfig gehalten. Die Versuche wurden frühestens 24 Stunden nach Ankunft der Versuchstiere durchgeführt, wobei die Versuchstiere ein Gewicht von 30 - 35 g pro Tier aufwiesen.

4.1.3. Durchführungsort

Die Tierhaltung und die Versuchsdurchführung erfolgte mit freundlicher Genehmigung im Anatomischen Institut Tübingen.

Bei dem Tierstall des Anatomischen Instituts handelte es sich um einen abgedunkelten Raum mit automatisch geregelter Temperatur und Luftfeuchtigkeit. Per Zeituhr wurde die künstliche Beleuchtung im 12-Stunden-Rhythmus geregelt.

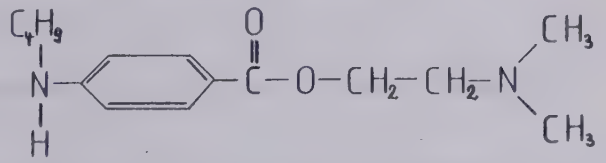
4.1.4. Materialien

4.1.4.1. Waage

Zur Feststellung des Mäusegewichtes wurde eine Mikrowaage verwendet.

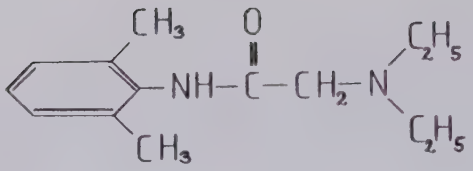
4.1.4.2. Lokalanästhetika

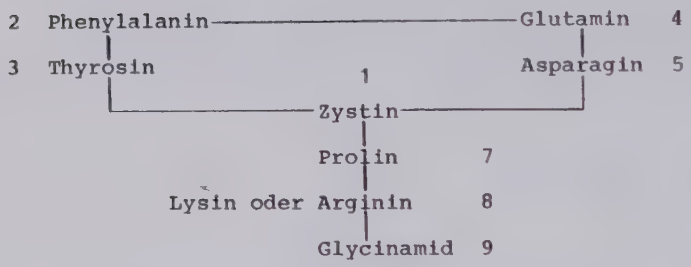
a) Als Oberflächenanästhetika wurden 0,5 %ige und 20 %ige Tetracainhydrochloridlösungen verwendet.

TETRACAIN 

b) Als Lokalanästhetikum wurde Neo-Lidocaton®-forte 3 % verwendet.
Zusammensetzung: Lidocain HCl USP 30,0 mg, Vasopressin 0,25 I.E., l-Norepinephrin 0,02 mg (1 : 50 000) und Konservantien ad 1,0 ml

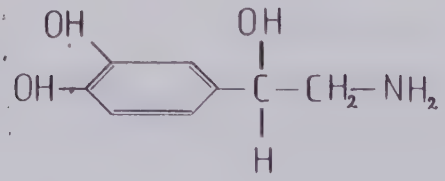
LIDOCAIN





Formel: natürliches Vasopressin mit Lysin oder Arginin in Position 8

NORADRENALIN



4.1.4.3. Spritzen

Als Spritzen wurden Spezialspritzen der Firma Hamilton Deutschland GmbH, 6100 Darmstadt, eingesetzt, da diese eine genaue Dosierung des Lokalanästhetikums im Mikroliterbereich ermöglichen.

a) 1,0 Mikroliterspritze mit verschraubter Kanüle und Kolbenführung
Bestellnummer 7001 NWG
Bestellnummer für die Volumendosierungsvorrichtung
-CH- 14 700

b) 5,0 Mikroliterspritze mit verschraubter Kanüle und Kolbenführung
Bestellnummer 7005 NWG
Bestellnummer für Volumendosierungsvorrichtung
-CH- 14 700

c) 10,0 Mikroliterspritze mit abschraubbarer Kanüle und Volumendosiervorrichtung
Bestellnummer 701 RNCH

d) 250 Mikroliterspritze mit abschraubbarer Kanüle und Volumendosiervorrichtung
Bestellnummer 725 RNCH

e) Ferner wurden 1 ml - Record - Spritzen (Kunststoffeinmalspritzen) - PRIMO - der Firma A-SIK-Denmark verwendet.

4.1.4.4. Kanülen

a) für die Spritzen der 700er Serie wurde die Standardkanüle 26 S benutzt.

Länge	51	mm
Außendurchmesser	0,47	mm
Innendurchmesser	0,11	mm
Spitzentyp	1	
Schliff	17°	

b) Zur 1,0 Mikroliterspritze wurde die Kanüle Bestellnummer 7001 verwendet.

Länge	70	mm
Außendurchmesser	0,51	mm
Innendurchmesser	0,15	mm
Spitzentyp	1	
Schliff	17°	

c) Zur 5,0 Mikroliterspritze wurde die Kanüle Bestellnummer 7005 verwendet.

Länge	70	mm
Außendurchmesser	0,66	mm
Innendurchmesser	0,33	mm
Spitzentyp	1	
Schliff	17°	

d) Für die Applikation mit der 1 ml-Spritze dienten Einmalkanülen der Größe Nr. 17 (24 G).

4.2. Methode der Versuchsdurchführung

4.2.1. Auswahl der Applikationsorte

a) Neo-Lidocaton®-forte 3 %

Für die Applikation des Lokalanästhetikums Neo-Lidocaton®-forte 3 % wählten wir die intraperitoneale Injektion, um vergleichbare Ergebnisse zu den Versuchen von SIEGEL (48), WÜNSCHE (56) und RUNTE (41) zu erhalten, und weil die Applikation der für die einzelnen Dosierungen notwendigen Mengen des Lokalanästhetikums in der Mundhöhle nicht durchgeführt werden kann.

Beispiel: Spritzt man einer Maus mit 30 g Gewicht 0,1 ml Anästhesielösung, entspricht dies
0,1 ml x 33 x 70 = 231 ml bei einem 70 kg schweren Erwachsenen.

In Relation gesetzt ist verständlich, daß solche Mengen des Lokalanästhetikums nicht in die Mundhöhlenweichteile einer Maus injiziert werden können.

b) Tetracain 0,5 % und Tetracain 20 %
Für die Applikation des Oberflächenanästhetikums Tetracain verwendeten wir zur Bestimmung der LD_{50} zwei verschiedene Arten der Injektion.

1. intraperitoneale Injektion
Die intraperitoneale Injektion diente dem Vergleich mit bereits anderweitig durchgeführten LD_{50}-Bestimmungen.

2. submucöse Injektion
Mit der Technik der submucösen Injektion im Bereich des Vestibulums beabsichtigten wir eine praxisnähere Anwendung als dies die intraperitoneale Injektion darstellt.

4.2.2. Dosisberechnung

Während die intraperitoneale Injektion problemlos mit 0,5 %iger Tetracainlösung durchgeführt werden konnte, mußten wir für die Applikation des Tetracain submucös in der Mundhöhle im wesentlichen die Menge der gespritzten Anästhesielösung berücksichtigen.

Die zu injizierende Menge des Lokalanästhetikums wurde nach folgender Formel bestimmt:

$$\text{Injektionsmenge (ml)} = \frac{\text{Gewicht (kg) x Dosis (mg/kg)}}{\text{Gehalt der Lösung (mg/ml)}}$$

In dieser Gleichung wird die Konzentration der zu verabreichenden Lösung im Nenner berücksichtigt, sodaß die Injek-

tionsmenge mit höher konzentrierten Lösungen immer mehr abnimmt.

Aus der Überlegung, mengenmäßig nicht zu viel Anästhesielösung in die Mundhöhlenweichteile der Versuchstiere spritzen zu müssen, wurde die Notwendigkeit einer hochkonzentrierten Lösung für die submucöse Injektion abgeleitet.

Wir wählten 20 %ige Tetracainlösung für die submucöse Injektion in der Mundhöhle, da dies Applikationsmengen im Mikroliterbereich ermöglichte, und weil die Herstellung höher konzentrierter Tetracainlösungen auf Grund der erreichten Sättigung problematisch war.

Die verwendete Injektionslösung wurde von der Universitätsapotheke Tübingen hergestellt.

Mit Hilfe der hochkonzentrierten Lösung war es möglich, unter Verwendung der bereits erwähnten Spezialspritzen der Firma Hamilton, eine zu der intraperitonealen Injektion gleichwertige Menge Anästhesielösung in der Mundhöhle des Versuchstieres zu applizieren.

Die Applikation von 1 µl 20 %iger Tetracainlösung entspricht 0,001 mg x 33 x 70 = 2,31 ml bei einem 70 kg schweren Erwachsenen, ein in Relation betrachtet durchaus realistischer Betrag, der auch den Versuchstieren appliziert werden konnte.

4.2.3. Technik der submucösen Injektion in der Mundhöhle

Um das Versuchstier in eine geeignete Applikationsposition zu bringen, wird die Maus mit der linken Hand am Nacken gefaßt, und der Schwanz der Maus wird zwischen Ringfinger und kleinem Finger festgehalten, während mit der rechten Hand unter Zuhilfenahme einer chirurgischen Pinzette die Wange straffend zur Seite abgezogen wird (Abb. 1).

Abb. 1

Nachdem die Weichteile der Wange gespannt sind, führt eine zweite Person die Spezialspritze so in die Schleimhaut ein, daß die Kanülenöffnung unter Sicht eingeschoben wird und somit kontrolliert werden kann, ob die Kanüle weit genug in die Schleimhaut eingeführt ist (Abb. 2).

Die Kanülenöffnung muß dabei ganz in der Mundschleimhaut gelegen sein, um ein Herauslaufen der Injektionslösung beim Einspritzen zu vermeiden.

Diese Methode hat den Vorteil, daß das Anästhetikum sehr dicht unter die Schleimhaut ins Gewebe abgegeben werden kann und die Kanülenöffnung häufig sogar durch die dünne Schleimhautdecke zu erkennen war.

Durch die so eingeführte Kanüle kann das Lokalanästhetikum problemlos langsam unter Sicht in das Gewebe injiziert werden.

Ein Austritt des Lokalanästhetikums aus der Einstichstelle während der Injektion oder nach dem Zurückziehen der Kanüle konnte von uns nicht festgestellt werden.

Abb. 2

Trotz anfänglicher Bedenken, ob dieses Verfahren eine reproduzierbare Methode zur Applikation des Anästhetikums darstellt, zeigte sich im weiteren Verlauf der Untersuchungen, daß es sich bei dieser Methode um eine praktizierbare, reproduzierbare und sichere Methode für die Applikation der hoch konzentrierten Lösungen handelt.

4.2.4. Technik der intraperitonealen Injektion

Bei der intraperitonealen Injektion wird die Maus ebenfalls mit der linken Hand am Nacken gefaßt und der Schwanz zwischen dem Ringfinger und dem kleinen Finger festgehalten. Um die Baucheingeweide nicht durch das Vorschieben der Kanüle zu verletzen, wird die Maus mit dem Kopf etwas in Richtung Boden gekippt, damit die Baucheingeweide nach kranial verlagert werden und eine Perforation vermieden wird.

Die Kanüle wird etwa 1 - 1,5 cm in den Bauchraum eingeschoben, und die Anästhesielösung wird abgegeben, wobei bei der intraperitonealen Spritztechnik auf ein Herauslaufen der gespritzten Anästhesielösung aus der Einstichstelle geachtet werden muß.

Nachdem die Kanüle eingeführt ist und die Anästhesielösung abgegeben wurde, muß darauf geachtet werden, daß es dem Versuchstier unmöglich ist, seine Bauchmuskulatur zu spannen, da sonst Anästhesielösung aus der Einstichstelle entweichen kann.

Die Kanüle wird vor der Entfernung zuerst eine kleine Strekke - ca. 3 mm - zurückgezogen und dann nach einer Wartezeit von wenigen Sekunden schnell aus dem Gewebe gezogen.

Das langsame Zurückziehen um ca. 3 mm und das kurze Warten bezweckt eine Aneinanderlagerung der Einstichkanalränder.

Sofort nachdem die Kanüle das Gewebe verlassen hat, sollte man den Bewegungen des Versuchstieres nachgeben, um dann eine Spannung der Bauchmuskulatur zuzulassen, die eine Aneinanderlagerung der Einstichränder begünstigt.

In der Regel konnte mit dieser Methode ein Entweichen der Anästhesielösung aus dem Bauchraum durch die Einstichstelle vermieden werden.

Kam es dennoch zu einem Herauslaufen des injizierten Anästhetikums aus der Einstichstelle, wurde das entsprechende Versuchstier für die Untersuchung nicht gewertet.

4.2.5. Zeitlicher Ablauf der Versuche

Die Versuchstiere wurden frühestens 24 Stunden nach ihrer Ankunft im Anatomischen Institut für die Versuche verwendet.

Unmittelbar vor der Versuchsdruchführung wurde das Versuchstier gewogen und die Injektionsmenge entsprechend dem Gewicht, der Dosierung und der Konzentration der Anästhesielösung in die Spritzen aufgezogen.

Die Durchführung der Injektion erfolgte in der oben beschriebenen Art und Weise, wobei darauf geachtet wurde, daß die Injektionslösung nicht zu schnell in das Gewebe gespritzt wurde (0,1 ml in ca. 10 Sekunden).

Unmittelbar nach der Injektion wurden die Versuchstiere zur Beobachtung einzeln in Käfige gesetzt, um Wirkungseintritt und Reaktion beobachten zu können.

Die überlebenden Tiere wurden bis zum Eintritt in die Erholungsphase beobachtet, die bei Tetracain nach ca. 15 Minuten und bei Lidocain nach ca. 30 - 40 Minuten eintrat.

Die überlebenden Tiere wurden dann in kleine Käfige zu 3 - 4 Tieren oder in große Käfige zu 6 - 8 Tieren gesetzt, wonach weitere Kontrollen im Abstand von 12 Std., 24 Std. und 48 Std. durchgeführt wurden.

Kein einziges Versuchstier starb später als 1 Stunde nach der Injektion.

Bei der Versuchsdurchführung wurden die Versuche gleichmäßig aufgeteilt, um eventuelle tageszeitliche Schwankungen auszugleichen.

Die überlebenden Tiere wurden nach 48 Stunden mit Äther eingeschläfert.

4.2.6. Beobachtungen der Reaktionen

Zur Beobachtung der Reaktionen wurden die gerade gespritzten Tiere in durchsichtige Kunststoffkäfige gesetzt.

Dort wurden sie entweder bis zum Zeitpunkt des Todeseintrittes oder bis zum Eintritt in die Ruhephase beobachtet.

Folgende Reaktionen konnten in der Regel auch in diesem Verlauf festgestellt werden:
Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt
Zittern, Tachypnoe
(evtl. Ruhepause)

Unbeholfenes Umherlaufen bedingt durch eine Schwäche der hinteren Extremitäten
Opistotonus
Seitenlage - Krämpfe
Bauchlage - Krämpfe
Rückenlage - Krämpfe
Sprungkrämpfe
Schnappatmung
Tod
oder
Erholungsphase.

Natürlich traten nicht alle Reaktionen in genau dieser Reihenfolge auf; individuelle Variationen waren möglich. Die größte Variationsbreite lag in der Ausprägung des Krampfverhaltens, während der Zustand des Eintrittes der Substanzwirkung, das unbeholfene Umherlaufen mit einer Schwäche der hinteren Extremitäten und das Stadium der Schnappatmung ziemlich konstant abliefen.

Tiere, die in das Stadium der Schnappatmung eingetreten waren, verendeten mit großer Wahrscheinlichkeit, während der Eintritt der Versuchstiere in die Erholungsphase mit dem Überleben der applizierten Menge Anästhesielösung gleichzusetzen war.

Kein einziges Versuchstier ist gestorben, nachdem es die Erholungsphase erreicht hatte.

Auf Grund der während der Versuche gemachten Beobachtungen wählten wir vier Punkte aus, die uns für die Betrachtung und für den Vergleich der einzelnen Anästhetika von Bedeutung erschienen.

- Wirkungseintritt

  Als sicheres Zeichen für den Wirkungseintritt wählten wir die bei allen Anästhetika festgestellte Schwäche der hinteren Extremitäten, welche uns auf Grund der stets gleichen Ausprägung als ein signifikantes Merkmal für den Wirkungseintritt erschien.

- Reaktionen der Versuchstiere

  Darunter verstehen wir das unterschiedliche Auftreten und die verschiedene Ausprägung des Krampfverhaltens, das, wie oben erwähnt, Schwankungen unterliegen kann.

- Eintritt des Todes

  Eindeutiger bestimmbar ist wieder der Zeitpunkt des Todes. Das Versuchstier zeigt keine Atmungsbewegungen mehr und reagiert nicht mehr auf Berührung mit der Pinzette.

- Erholungsphase

  Die Erholungsphase folgte im Falle des Überlebens der injizierten Dosis den Krampferscheinungen.
  Das Versuchstier lag in der Regel auf dem Bauch mit gespreizten Extremitäten und konnte entweder nach Berührung mit der Pinzette oder aus eigenem Antrieb wieder relativ sicher laufen.

4.3. Auswertung der Versuchsergebnisse

Zum Vergleich der verwendeten pharmakologischen Substanzen zogen wir in unserer Untersuchung als Vergleichsgröße die LD_{50} heran, d.h. die Dosis, bei der die Hälfte der Versuchstiere gestorben ist. Wir verwendeten 3 Auswertungsmethoden, wobei die LD_{50}-Bestimmung nach BEHRENS einer groben Eingrenzung des LD_{50}-Wertes innerhalb eines bestimmten Bereiches diente. Mit Hilfe der rechnerischen LD_{50}-Bestimmung nach KÄRBER wurde die LD_{50} in erster Näherung relativ sicher bestimmt. Die genaue LD_{50}-Bestimmung und die Erkennung eventuell statistisch signifikanter Unterschiede erfolgte mittels der Probit-Analyse nach FINNEY.

4.3.1. LD_{50}-Bestimmung nach BEHRENS

Die LD_{50}-Bestimmung nach BEHRENS ist eine rein rechnerische Methode, die auf der Bestimmung des Zentralwertes beruht.

Der Zentralwert ist der Punkt, von dem aus gesehen die Anzahl der positiven und negativen Abweichungen dieselbe ist.

Durch Versuche wird ermittelt, zwischen welchen Dosen der gesuchte Wert liegen muß.

$$\text{Beobachtete Sterblichkeit} = \frac{\text{tote Tiere einer Dosis}}{\text{injizierte Tiere dieser Dosis}}$$

$$\text{Abgeleitete Sterblichkeit} = \frac{\text{tote Tiere einer Dosis + tote Tiere niederer Dosen}}{\text{injizierte Tiere der Dosis + höhere überlebende Tiere + niedrigere tote Tiere}}$$

Ergibt sich aus der abgeleiteten Sterblichkeit ein Verhältnis von 1/2, so stellt die zu dieser Sterblichkeit gehörende Dosis die LD_{50} dar.

Diese rechnerische Methode gibt den Bereich an, in dem der LD_{50}-Wert zu suchen ist.

4.3.2. LD_{50}-Bestimmung nach KÄRBER

Die Methode nach KÄRBER dient der Bestimmung des arithmetischen Mittels, welches als der Punkt bezeichnet wird, von dem aus betrachtet die Summe der positiven und negativen Abweichungen gleich ist.

Das arithmetische Mittel wird mit der LD_{50} gleichgesetzt.

Die Berechnung des arithmetischen Mittels erfolgt nach der Formel

$$(aM) = D_m - \frac{S\ (z \cdot D)}{m}$$

(aM) = arithmetisches Mittel

D_m = Dosis, bei der alle Tiere reagieren

z = die halbe Summe der positiv reagierenden Tiere von je zwei aufeinanderfolgenden Dosen

d = die Differenz der Zahlenwerte zweier aufeinanderfolgender Dosen

m = Anzahl der Tiere je Gruppe

4.3.3. Die Probit-Analyse nach FINNEY

Die Probitanalyse dient der Ermittlung der LD_{50} und ihrer Vertrauensgrenzen, mit der Möglichkeit der Aussage über signifikante Wirkungsunterschiede zweier pharmakologischer Substanzen.

Jede ermittelte LD_{50} einer pharmakologischen Substanz besitzt eine obere und untere Vertrauensgrenze, die ihren Vertrauensbereich bestimmen.

Ein Unterschied im Vergleich zweier pharmakologischer Substanzen ist dann signifikant, wenn sich die Vertrauensbereiche der ermittelten LD_{50}-Werte nicht überlappen.

5. VERSUCHE UND VERSUCHSERGEBNISSE

5.1. Abgrenzung der anzuwendenden Dosis

Da über die Lokalanästhetika Tetracain und Lidocain bereits von einer Reihe von Autoren Toxizitätsuntersuchungen vorliegen, sollten die ersten Versuche zur Orientierung über die zu verwendenden Dosierungen dienen.

5.1.1. Neo-Lidocaton®-forte 3 %ig - intraperitoneale Injektion

	Geschlecht: m	
Dosierungen (mg/kg)	Überlebende (Ü) Tiere	Tote (T) Tiere
95	4	0
100	4	0
115	1	3

5.1.2. Tetracain 0,5 %ig - intraperitoneale Injektion

	Geschlecht: m	
Dosierungen (mg/kg)	Überlebende (Ü) Tiere	Tote (T) Tiere
36	4	0
40	3	1
48	0	4
52	0	4

5.1.3. Tetracain 20 %ig - sublinguales Aufträufeln

Obwohl nach THER (52) die Resorption und Toxizitätsmessungen von Oberflächenanästhetika an Schleimhäuten ohne Ösophagusverschluß und Tracheotomie des Versuchstieres nicht möglich ist, da das Anästhetikum vom Versuchstier geschluckt wird, in den Magen gelangt und bei einem pH-Wert von 1 fast nur noch in der ionisierten Form vorliegt und somit nicht wirksam werden kann, versuchten wir dennoch, die hochkonzentrierte Lösung sublingual auf die Schleimhaut aufzuträufeln, da sich die applizierten Mengen im Mikroliterbereich bewegten.

Schon während der Versuchsdurchführung konnte festgestellt werden, daß die verwendeten Mengen noch zu groß waren und die Versuchstiere während des sublingualen Aufträufelns bereits Schluckbewegungen durchführten.

Es konnten keine Reaktionen der Versuchstiere auf das so applizierte Anästhetikum festgestellt werden.

5.1.4. Tetracain 20 %ig - submucöse Injektion

Als weitere Möglichkeit der Applikation wählten wir die submucöse Injektion, wobei aber versucht werden mußte, das Anästhetikum möglichst oberflächlich zu deponieren.

Versuche von SCHRÖDER (46) über die Auswirkungen des Applikationsortes des Lokalanästhetikums bei Kaninchen ergaben zwischen intravenöser Injektion und submucöser Injektion (Vestibulum) ein Verhältnis von 1 : 2,75.

Die LD_{50} für die intravenöse Applikation von Tetracain liegt bei etwa 8 - 9 mg/kg für die Maus als Versuchstier (5, 15, 20).

Entsprechend diesen Werten wurden die Dosierungen für die orientierenden Versuche der submucösen Injektion ausgewählt.

Dosierungen (mg/kg)	Geschlecht: m		Geschlecht: w	
	Überlebende Tiere	Tote Tiere	Überlebende Tiere	Tote Tiere
4	3	0	3	0
8	3	0	3	0
12	3	0	3	0
16	2	1	3	0
20	2	1	2	1

Versuchsreihe für die submucöse Injektion von 20 %iger Tetracain-Lösung.

5.2. Bestimmung der LD_{50}

Nach den in den Vorversuchen gewonnenen Orientierungswerten wurden die Dosierungen für die Hauptversuche ausgewählt, wobei von einem Wert ausgegangen wurde, bei dem weder eine 100 %ige Sterblichkeit noch 0 % Sterblichkeit zu erwarten war.

Von diesem Wert aus wurden in bestimmten Dosierungsschritten in Richtung höherer und niedrigerer Dosierungen Versuchsgruppen festgelegt.

Zur LD_{50}-Bestimmung wählten wir für Tetracain 0,5 % und für Neo-Lidocaton®-forte 3 % die intraperitoneale Injektion und für Tetracain 20 % die submucöse Injektion in der Mundhöhle.

Um etwaige geschlechtsunterschiedliche Verträglichkeiten für die verwendeten Lokalanästhetika gegebenenfalls mit zu erfassen, wurden die Versuchsreihen mit männlichen und weiblichen Tieren durchgeführt, wobei pro Dosierungsschritt jeweils 6 männliche und 6 weibliche Versuchstiere herangezogen wurden.

5.2.1. Tetracain 0,5 %ig - intraperitoneale Injektion

Geschlecht: m

Dosis (mg/kg)	überlebende Tiere	tote Tiere	beobachtete Sterblichkeit	abgeleitete Sterblichkeit
40	6	0	0	
42	5	1	1/6	1/13
44	3	3	3/6	4/11
48	4	2	2/6	6/10
52	0	6	6/6	

Ergebnis: 44 mg/kg < LD_{50} < 48 mg/kg nach BEHRENS

Geschlecht: m

Dosis (mg/kg)	überlebende Tiere	tote Tiere	z	d	z·d
40	6	0			
42	5	1	0,5	2	1,0
44	3	3	2,0	2	4,0
48	4	2	2,5	4	10,0
52	0	6	4,0	4	16,0
					31,0

Nach KÄRBER ist LD_{50} = 52 mg/kg - $\frac{31,0 \text{ mg/kg}}{6}$

LD_{50} = 46,8 mg/kg

Die Durchführung der Probit-Analyse erfolgte durch die biometrische Gruppe der medizinischen Abteilung der Hoechst AG durch die dankenswerte Vermittlung von Herrn Dr. med. dent. Günther Wegner von der medizinischen Abteilung der Hoechst Aktiengesellschaft.

Probit-Analyse:

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere Total	Tote	%	Log. Dos.	Probit	Gewichtung
40	6	0	0	3.689	2.826	1.25
42	6	1	16.7	3.738	4.042	2.43
44	6	3	50.5	3.784	5.078	3.35
48	6	2	33.3	3.871	4.525	3.60
52	6	6	100.0	3.951	6.865	2.02
56	6	6	100.0	4.025	7.592	0.55

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -38.7387 + 11.4063 X

2 Punkte der Regressionsgeraden:

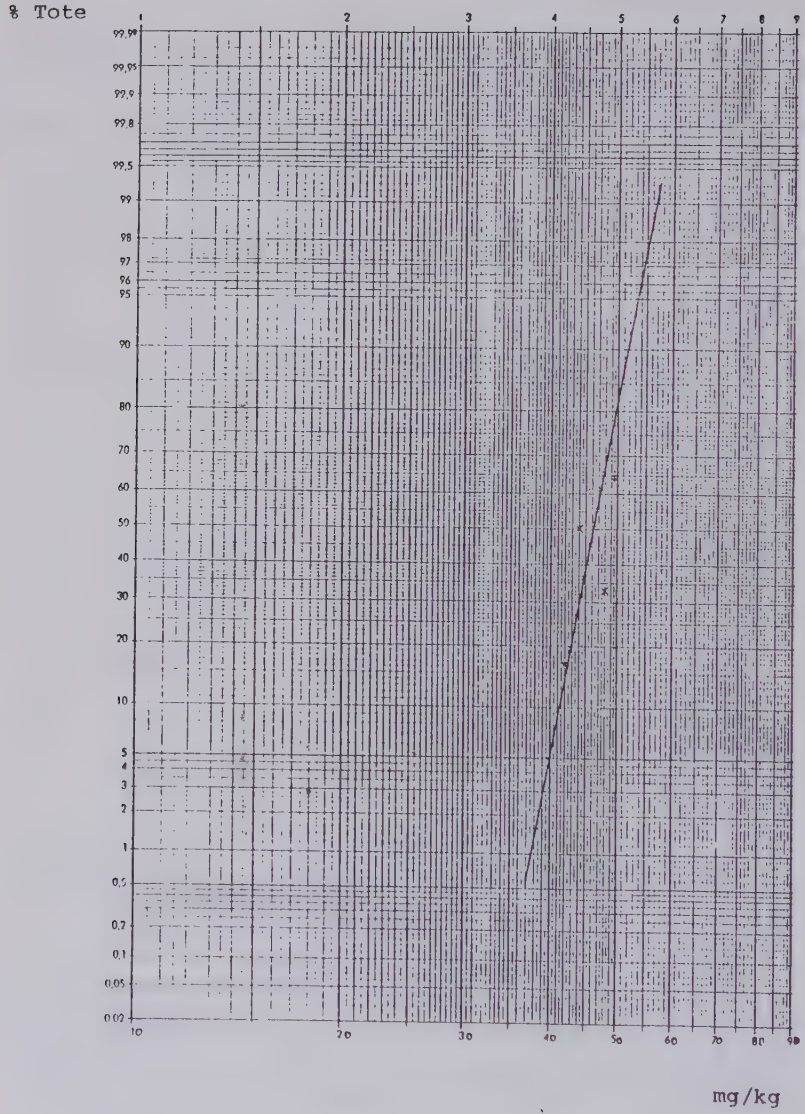
X1 = 3.69 X2 = 4.03 (Log.Dos.)

= 40.00 = 56.00 (Dos.)

X1 = 3.34 Y2 = 7.18 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
		D 5 = 40.061	
(P=0.05)	36.799		43.612
(P=0.01)	35.830		44.792
(P=0.001)	34.737		46.202
		D 50 = 46.276	
(P=0.05)	44.128		48.528
(P=0.01)	43.474		49.258
(P=0.001)	42.726		50.120
		D 95 = 53.454	
(P=0.05)	48.730		58.637
(P=0.01)	47.333		60.367
(P=0.001)	45.762		62.440



Regressionsgerade für die intraperitoneale Injektion 0,5 %iger Tetracainlösung
männliche Versuchstiere
(ermittelt aus Probit-Analyse)

Die LD_{50}-Bestimmung für 0,5 %ige Tetracainlösung ergab für männliche Versuchstiere:

nach BEHRENS	44 mg/kg < LD_{50} < 48 mg/kg
nach KÄRBER	LD_{50} = 46,8 mg/kg
nach der Probitanalyse	LD_{50} = 46,3 mg/kg

5.2.2. Tetracain 0,5 %ig - intraperitoneale Injektion

Geschlecht: w

Dosis (mg/kg)	überlebende Tiere	tote Tiere	beobachtete Sterblichkeit	abgeleitete Sterblichkeit
36	6	0	0	
40	5	1	1/6	1/25
42	4	2	2/6	3/22
44	5	1	1/6	4/19
48	4	2	2/6	6/16
52	3	3	3/6	9/15
56	2	4	4/6	13/16
60	1	5	5/6	18/19
64	0	6	6/6	

Ergebnis: 48 mg/kg < LD_{50} < 52 mg/kg nach BEHRENS

Geschlecht: w

Dosis (mg/kg)	überlebende Tiere	tote Tiere	z	d	z·d
36	6	0			
40	5	1	0,5	4	2,0
42	4	2	1,5	2	3,0
44	5	1	1,5	2	3,0
48	4	2	1,5	4	6,0
52	3	3	2,5	4	10,0
56	2	4	3,5	4	14,0
60	1	5	4,5	4	18,0
64	0	6	5,5	4	22,0
					78,0

Nach KÄRBER ist $LD_{50} = 64 \text{ mg/kg} - \frac{78,0 \text{ mg/kg}}{6}$

$LD_{50} = 51 \text{ mg/kg}$

Probit-Analyse:

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere Total	Tote	%	Log. Dos.	Probit	Gewichtung
36	6	0	0	3.584	2.745	1.08
40	6	1	16.7	3.689	4.066	2.22
42	6	2	33.3	3.738	4.722	2.63
44	6	1	16.7	3.784	4.059	3.19
48	6	2	33.3	3.871	4.577	3.76
52	6	3	50.0	3.951	4.997	3.76
56	6	4	66.7	4.025	5.423	3.35
60	6	5	83.3	4.094	5.967	2.63
64	6	6	100.0	4.159	6.865	2.02

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -16.229 + 5.4253 X

2 Punkte der Regressionsgeraden:

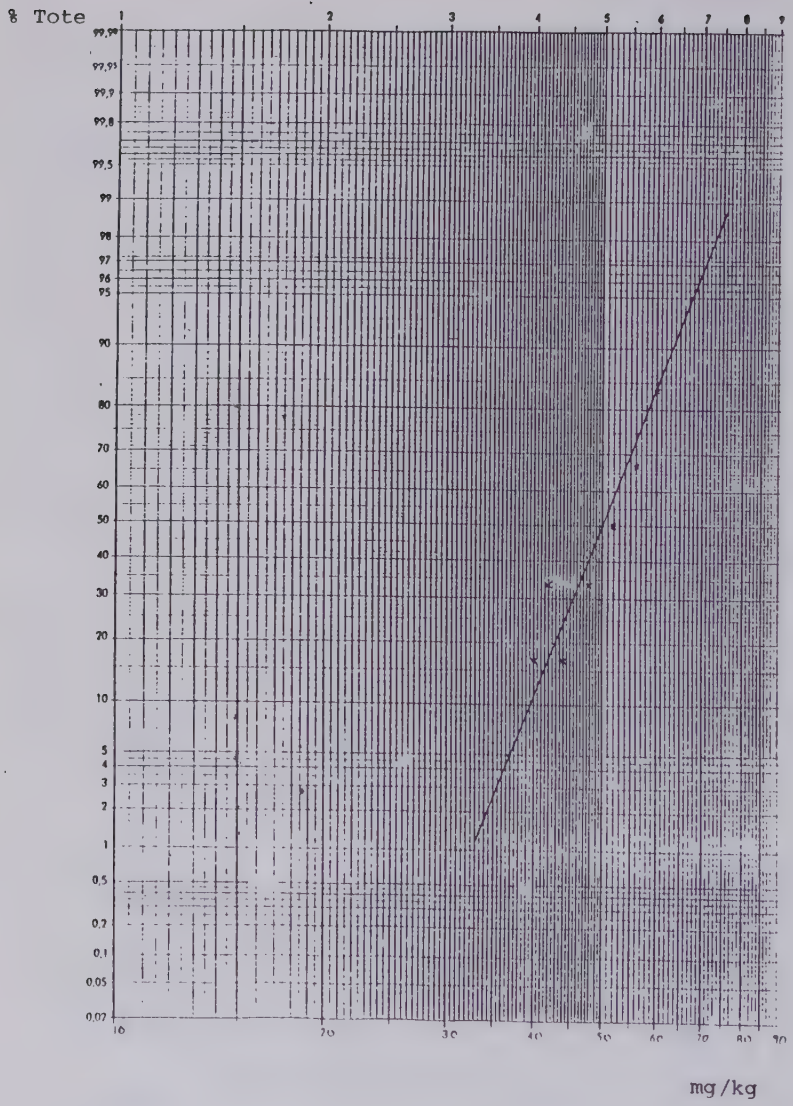
X1 = 3.58 X2 = 4.16 (Log.Dos.)

= 36.00 = 64.00 (Dos.)

Y1 = 3.21 Y2 = 6.33 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
		D 5 = 36.963	
(P=0.05)	31.794		42.971
(P=0.01)	30.324		45.054
(P=0.001)	28.703		47.599
		D 50 = 50.054	
(P=0.05)	46.523		53.852
(P=0.01)	45.466		55.104
(P=0.001)	44.269		56.594
		D 95 = 67.781	
(P=0.05)	57.552		79.828
(P=0.01)	54.668		84.040
(P=0.001)	51.501		89.207



Regressionsgerade für die intraperitoneale Injektion 0,5 %iger Tetracainlösung
weibliche Versuchstiere
(ermittelt aus Probit-Analyse)

Die LD_{50}-Bestimmung für 0,5 %ige Tetracainlösung ergab für weibliche Versuchstiere

nach BEHRENS	$48\ mg/kg < LD_{50} < 52\ mg/kg$
nach KÄRBER	$LD_{50} = 51\ mg/kg$
nach der Probitanalyse	$LD_{50} = 50{,}1\ mg/kg$

Da sich die Vertrauensbereiche der LD_{50}-Werte für die weibliche und männliche Versuchsgruppe überlappen, besteht kein signifikanter Unterschied der Wirkung der 0,5 %igen Tetracainlösung bei intraperitonealer Injektion zwischen männlichen und weiblichen Versuchstieren.

Bei der intraperitonealen Applikation von 0,5 %iger Tetracainlösung konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

- konstanter Wirkungseintritt nach ca. 1 Minute
- Beginn der Erholungsphase nach ca. 10 Minuten
- Eintritt des Todes unabhängig von der Dosierungshöhe nach 2 - 10 Minuten
- einheitliche Reaktionen.

5.2.3. Tetracain 20 %ig - submucöse Injektion

Geschlecht: m

Dosis (mg/kg)	überlebende Tiere	tote Tiere	beobachtete Sterblichkeit	abgeleitete Sterblichkeit
10	6	0	0	
15	5	1	1/6	1/14
20	4	2	2/6	3/11
25	3	3	3/6	6/11
30	1	5	5/6	11/12
35	0	6	6/6	

Ergebnis: 20 mg/kg < LD_{50} < 25 mg/kg nach BEHRENS

Geschlecht: m

Dosis (mg/kg)	überlebende Tiere	tote Tiere	z	d	z·d
10	6	0			
15	5	1	0,5	5	2,5
20	4	2	1,5	5	7,5
25	3	3	2,5	5	12,5
30	1	5	4,0	5	20,0
35	0	6	5,5	5	27,5
					70,0

nach KÄRBER ist $LD_{50} = 35 \text{ mg/kg} - \frac{70 \text{ mg/kg}}{6}$

$LD_{50} = 23{,}4 \text{ mg/kg}$

Probit-Analyse:

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere Total	Tote	%	Log. Dos.	Probit	Gewichtung
10	6	0	0	2.303	2.057	0.24
15	6	1	16.7	2.708	4.108	2.02
20	6	2	33.3	2.996	4.569	3.60
25	6	3	50.0	3.219	4.978	3.60
30	6	5	83.3	3.401	5.967	2.63
35	6	6	100.0	3.555	7.016	1.61

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -5.1589 + 3.2701 X

2 Punkte der Regressionsgeraden:

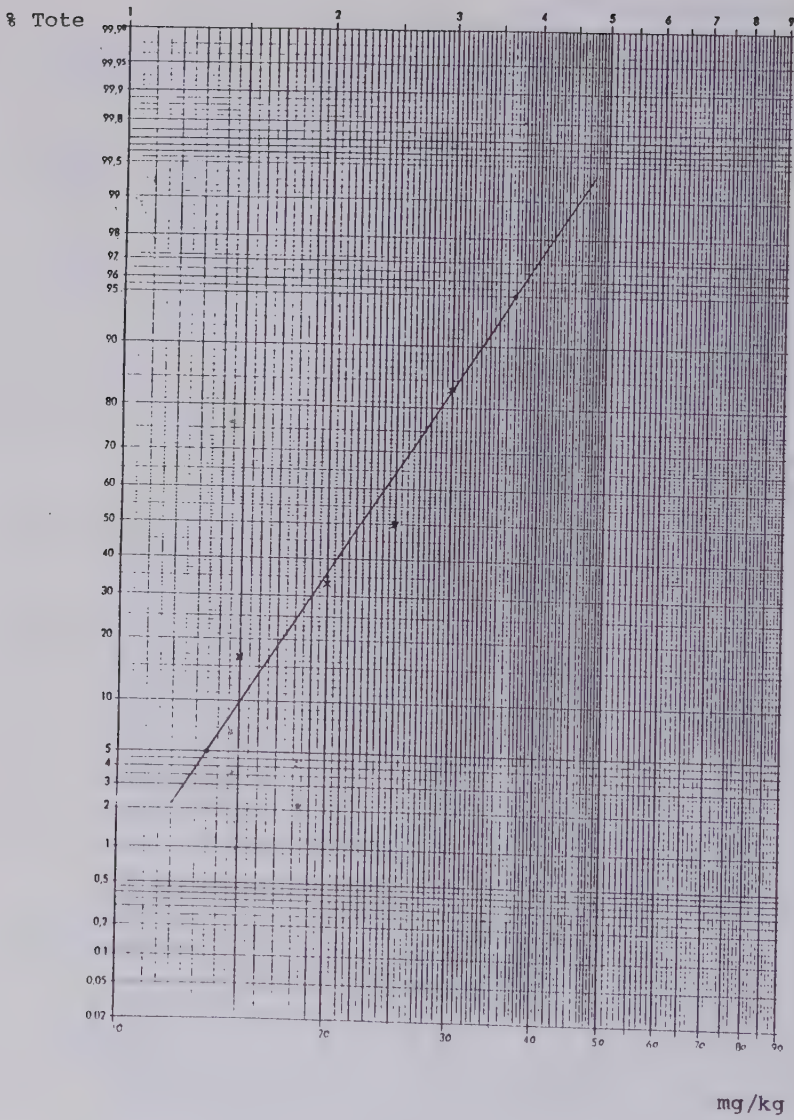
X1 = 2.30 X2 = 3.56 (Log.Dos.)

= 10.00 = 35.00 (Dos.)

Y1 = 2.37 Y2 = 6.47 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
		D 5 = 13.512	
(P=0.05)	9.533		19.151
(P=0.01)	8.544		21.369
(P=0.001)	7.523		24.268
		D 50 = 22.344	
(P=0.05)	18.978		26.308
(P=0.01)	18.029		27.693
(P=0.001)	16.986		29.393
		D 95 = 36.951	
(P=0.05)	27.056		50.465
(P=0.01)	24.531		55.659
(P=0.001)	21.894		62.361



Regressionsgerade für die submucöse Injektion
20 %iger Tetracainlösung
männliche Versuchstiere
(ermittelt nach Probit-Analyse)

Die LD_{50}-Bestimmung für 20 %ige Tetracainlösung für männliche Versuchstiere ergab

nach BEHRENS	20 mg/kg < LD_{50} < 25 mg/kg
nach KÄRBER	LD_{50} = 23,4 mg/kg
nach der Probitanalyse	LD_{50} = 22,3 mg/kg

5.2.4. Tetracain 20 %ig - submucöse Injektion

Geschlecht: w

Dosis (mg/kg)	überlebende Tiere	tote Tiere	beobachtete Sterblichkeit	abgeleitete Sterblichkeit
10	6	0	0	
15	6	0	0	
20	6	0	0	
25	4	2	2/6	2/7
30	1	5	5/6	7/8
35	0	6	6/6	

Ergebnis: 25 mg/kg < LD_{50} < 30 mg/kg nach BEHRENS

Geschlecht: w

Dosis (mg/kg)	überlebende Tiere	tote Tiere	z	d	z·d
10	6	0			
15	6	0	0	5	
20	6	0	0	5	
25	4	2	1	5	5
30	1	5	3,5	5	17,5
35	0	6	5,5	5	27,5
					50,0

Nach KÄRBER ist LD_{50} = 35 mg/kg - $\frac{50 \text{ mg/kg}}{6}$

LD_{50} = 26,7 mg/kg

Probit-Analyse:

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere Total	Tote	%	Log. Dos.	Probit	Gewichtung
10	6	0	0	2.303	0.858	0.00
15	6	0	0	2.708	1.419	0.04
20	6	1	16.7	2.996	4.174	1.81
25	6	2	33.3	3.219	4.580	3.81
30	6	6	100.0	3.401	6.939	1.81
35	6	6	100.0	3.555	7.766	0.37

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -16.7474 + 6.7999 X

2 Punkte der Regressionsgeraden:

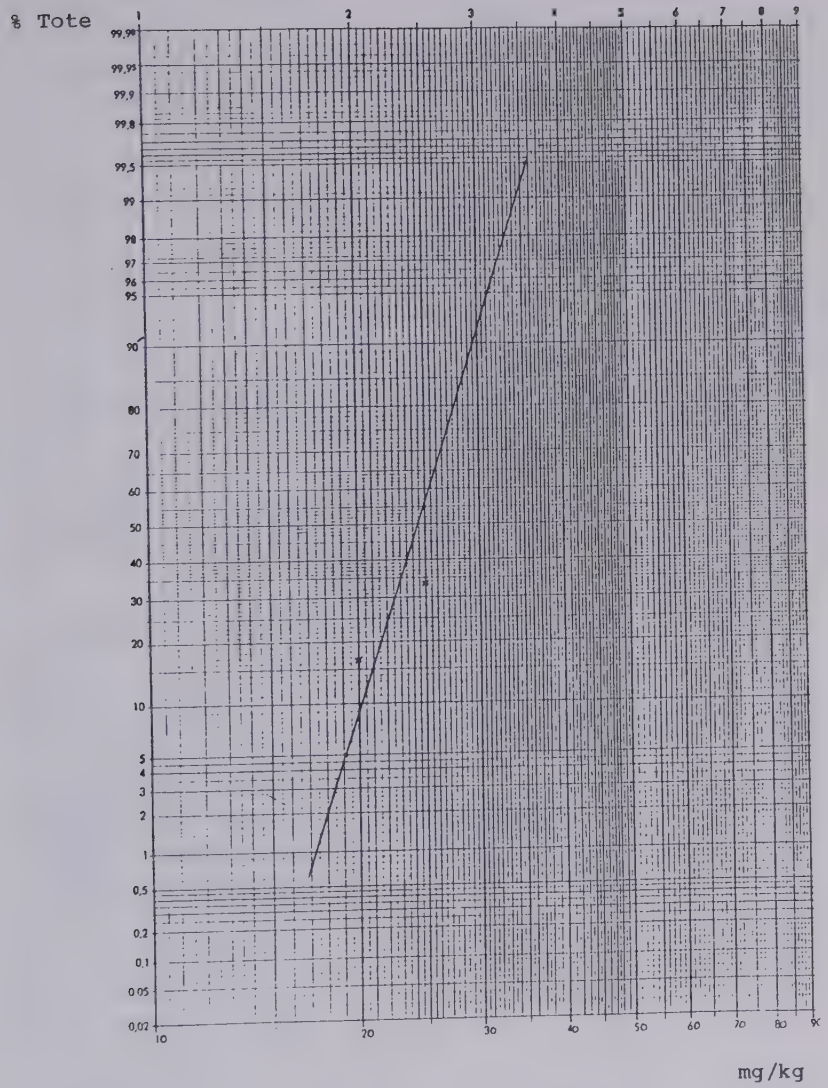
X1 = 2.30 X2 = 3.56 (Log.Dos.)

= 10.00 = 35.00 (Dos.)

Y1 = -1.09 Y2 = 7.43 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
		D 5 = 19.226	
(P=0.05)	15.775		23.433
(P=0.01)	14.824		24.936
(P=0.001)	13.792		26.802
		D 50 = 24.488	
(P=0.05)	22.067		27.173
(P=0.01)	21.357		28.077
(P=0.001)	20.562		29.163
		D 95 = 31.189	
(P=0.05)	26.251		37.056
(P=0.01)	24.867		39.119
(P=0.001)	23.351		41.658



Regressionsgerade für die submucöse Injektion
20 %iger Tetracainlösung
weibliche Versuchstiere
(ermittelt aus Probit-Analyse)

Die LD_{50}-Bestimmung für 20 %ige Tetracainlösung für weibliche Versuchstiere ergab

nach BEHRENS	25 mg/kg < LD_{50} < 30 mg/kg
nach KÄRBER	LD_{50} = 26,7 mg/kg
nach der Probitanalyse	LD_{50} = 24,5 mg/kg

Bei der submucösen Injektion von 20 %iger Tetracainlösung konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

- Wirkungseintritt uneinheitlich
  (sofort oder bis zu zwei Minuten)
- kein einheitlicher Übergang in die Erholungsphase
  (mit zunehmender Dosierung wird die Zeitspanne bis zum Eintritt in die Erholungsphase größer)
- Eintritt des Todes
  Bei einer Konzentration von 25 mg/kg ist eine besonders lange Zeitspanne bis zum Todeseintritt festgestellt worden.
  Bei höheren und bei niedrigeren Dosierungen wird diese Zeitspanne kleiner.
- einheitliche Reaktionen

Trotz des aufgetretenen Unterschiedes zwischen den LD_{50}-Werten überlappen sich die Vertrauensbereiche der LD_{50}-Werte der 20 %igen Tetracainlösung für weibliche und männliche Versuchstiere deutlich, sodaß zwischen weiblichen und männlichen Versuchstieren kein signifikanter Unterschied besteht.

5.2.5. Neo-Lidocaton®-forte 3 %ig - intraperitoneale Injektion

Geschlecht: m

Dosis (mg/kg)	überlebende Tiere	tote Tiere	beobachtete Sterblichkeit	abgeleitete Sterblichkeit
90	6	0	0	
95	5	1	1/6	1/14
100	3	3	3/6	4/12
105	1	5	5/6	9/14
110	2	4	4/6	13/18
115	1	5	5/6	18/20
120	1	5	5/6	23/24
125	0	6	6/6	

Ergebnis: 100 mg/kg < LD_{50} < 105 mg/kg nach BEHRENS

Geschlecht: m

Dosis (mg/kg)	überlebende Tiere	tote Tiere	z	d	z·d
90	6	0	0		
95	5	1	0,5	5	2,5
100	3	3	2,0	5	10,0
105	1	5	4,0	5	20,0
110	2	4	4,5	5	22,5
115	1	5	4,5	5	22,5
120	1	5	5,0	5	25,0
125	0	6	5,5	5	27,5
					130,0

nach KÄRBER ist $LD_{50} = 125 \text{ mg/kg} - \frac{130 \text{ mg/kg}}{6}$

$LD_{50} = 103{,}3 \text{ mg/kg}$

Probit-Analyse:

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere Total	Tote	%	Log. Dos.	Probit	Gewichtung
90	6	0	0	4.500	3.135	2.02
95	6	1	16.7	4.554	4.044	3.02
100	6	3	50.0	4.605	5.009	3.70
105	6	5	83.3	4.654	5.850	3.76
110	6	4	66.7	4.700	5.407	3.19
115	6	5	83.3	4.745	5.958	2.43
120	6	5	83.3	4.787	5.729	1.61
125	6	6	100.0	4.828	7.338	0.93

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -40.5888 + 9.8375 X

2 Punkte der Regressionsgeraden:

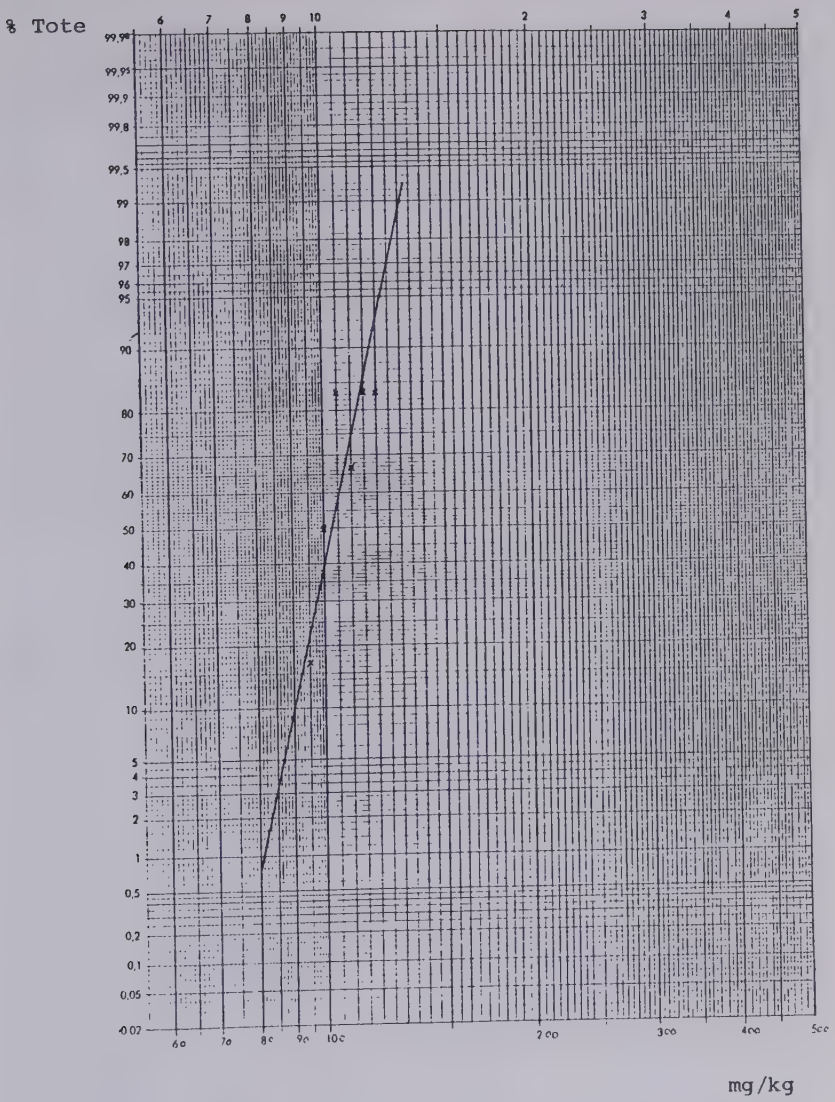
X1 = 4.50 X2 = 4.83 (Log.Dos.)

= 90.00 = 125.00 (Dos.)

Y1 = 3.68 Y2 = 6.91 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
		D 5 = 87.094	
(P=0.05)	78.865		96.180
(P=0.01)	76.444		99.227
(P=0.001)	73.726		102.885
		D 50 = 102.944	
(P=0.05)	98.449		107.645
(P=0.01)	97.077		109.166
(P=0.001)	95.509		110.959
		D 95 = 121.680	
(P=0.05)	111.830		132.399
(P=0.01)	108.902		135.958
(P=0.001)	105.599		140.211



Regressionsgerade für die intraperitoneale Injektion von Neo-Lidocaton®-forte 3 %
männliche Versuchstiere
(ermittelt aus Probit-Analyse)

Die LD_{50}-Bestimmung für Neo-Lidocaton®-forte 3 %ig für männliche Versuchstiere ergab

nach BEHRENS	100 mg/kg < LD_{50} < 105 mg/kg
nach KÄRBER	LD_{50} = 103,3 mg/kg
nach der Probitanalyse	LD_{50} = 102,9 mg/kg

5.2.6. Neo-Lidocaton®-forte 3 %ig - intraperitoneale Injektion

Geschlecht: w

Dosis (mg/kg)	überlebende Tiere	tote Tiere	beobachtete Sterblichkeit	abgeleitete Sterblichkeit
90	6	0	0	
95	5	1	1/6	1/15
100	4	2	2/6	3/12
105	2	4	4/6	7/12
110	2	4	4/6	11/14
115	1	5	5/6	16/17
120	0	6	6/6	

Ergebnis: 100 mg/kg < LD_{50} < 105 mg/kg nach BEHRENS

Geschlecht: w

Dosis (mg/kg)	überlebende Tiere	tote Tiere	z	d	z·d
90	6	0			
95	5	1	0,5	5	2,5
100	4	2	1,5	5	7,5
105	2	4	3,0	5	15,0
110	2	4	4,0	5	20,0
115	1	5	4,5	5	22,5
120	0	6	5,5	5	27,5
					95,0

Probit-Analyse:

Dosis (mg/kg)	Anzahl der Tiere Total	Tote	%	Log. Dos.	Probit	Gewichtung
90	6	0	0	4.500	2.745	1.08
95	6	1	16.7	4.554	4.042	2.43
100	6	2	33.3	4.605	4.570	3.49
105	6	4	66.7	4.654	5.420	3.81
110	6	4	66.7	4.700	5.407	3.19
115	6	5	83.3	4.745	5.934	2.22
120	6	6	100.0	4.787	7.255	1.08

Gleichung der Regressionsgeraden Y = -52.1795 + 12.3135 X

2 Punkte der Regressionsgeraden:

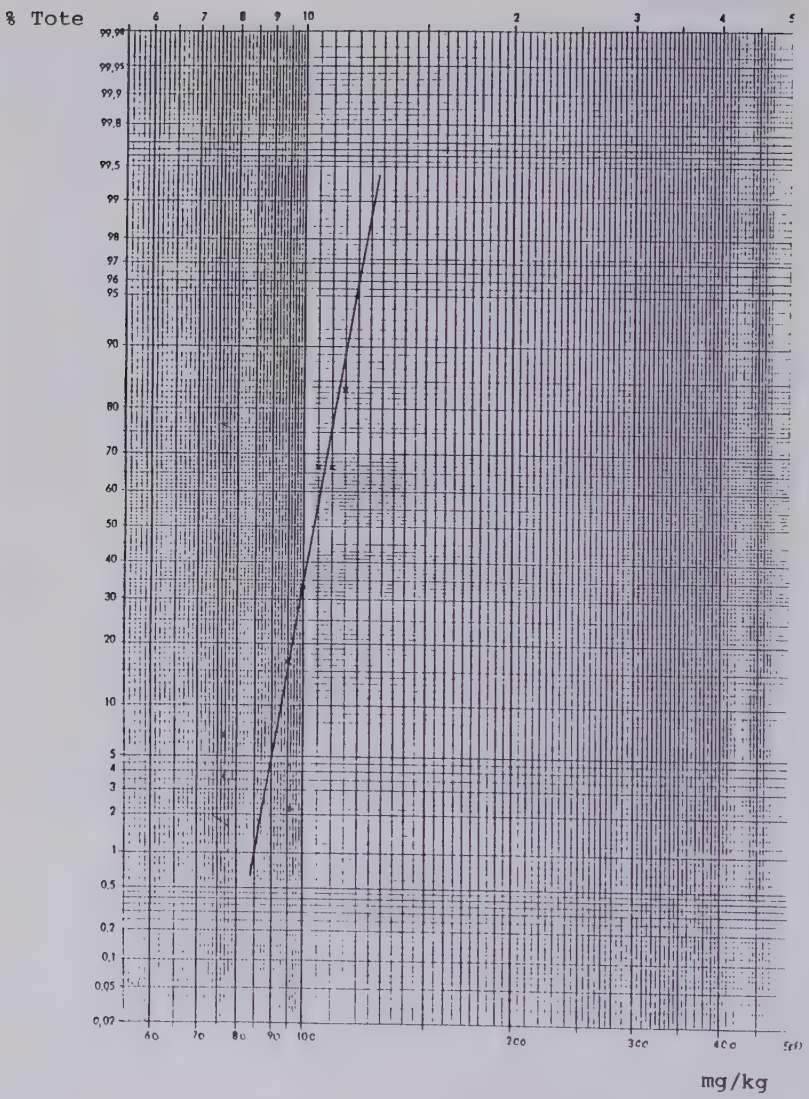
X1 = 4.50 X2 = 4.79 (Log.Dos.)

= 90.00 = 120.00 (Dos.)

Y1 = 3.23 Y2 = 6.77 (Probits)

Dosen, Vertrauensbereiche:

	Untere Grenze	Dosen	Obere Grenze
		D 5 = 90.928	
(P=0.05)	84.020		98.405
(P=0.01)	81.959		100.879
(P=0.001)	79.630		103.829
		D 50 = 103.924	
(P=0.05)	100.011		107.989
(P=0.01)	98.812		109.299
(P=0.001)	97.439		110.840
		D 95 = 118.776	
(P=0.05)	110.264		127.946
(P=0.01)	107.716		130.972
(P=0.001)	104.833		134.573



Regressionsgerade für die intraperitoneale Injektion von Neo-Lidocaton®-forte 3 %
weibliche Versuchstiere
(ermittelt aus Probit-Analyse)

nach KÄRBER ist $LD_{50} = 120 \text{ mg/kg} - \frac{95 \text{ mg/kg}}{6}$

$$LD_{50} = 104{,}2 \text{ mg/kg}$$

Die LD_{50}-Bestimmung für Neo-Lidocaton®-forte 3 % für weibliche Versuchstiere ergab

nach BEHRENS	$100 \text{ mg/kg} < LD_{50} < 105 \text{ mg/kg}$
nach KÄRBER	$LD_{50} = 104{,}2 \text{ mg/kg}$
nach der Probitanalyse	$LD_{50} = 103{,}9 \text{ mg/kg}$

Bei der intraperitonealen Injektion von Neo-Lidocaton®-forte 3 % konnten folgende Beobachtungen gemacht werden:

- Wirkungseintritt uneinheitlich (1 - 8 Minuten)
- langes Zeitintervall bis zum Eintritt in die Ruhephase (17 - 30 Minuten)
- uneinheitlicher Eintritt des Todes
- relativ unterschiedliche Reaktionen

Die Vertrauensbereiche der LD_{50}-Werte für männliche und weibliche Versuchstiere überlappen sich nahezu vollständig. Bei weiblichen und männlichen Versuchstieren besteht kein Unterschied in der Wirkung von Neo-Lidocaton®-forte 3 % bei intraperitonealer Injektion.

5.3. Beeinflussung der Toxizität von Neo-Lidocaton®-forte 3 % durch vorherige Gabe von Tetracain 20 %

Die Untersuchungen sollten klären, ob es durch die vorherige Applikation des Oberflächenanästhetikums Tetracain zu einer Toxizitätssteigerung des anschließend injizierten Infiltrations- oder Leitungsanästhetikums Neo-Lidocaton®-forte 3 % kommt.

Zuerst wurde die Beeinflussung der durch frühere Versuche festgestellten LD_{50} von Neo-Lidocaton®-forte 3 % bei vorhe-

riger Applikation von 20 %, 30 % und 40 % des für die submucöse Injektion der 20 %igen Tetracainlösung ermittelten LD_{50}-Wertes untersucht.

Die Betrachtung der männlichen und weiblichen Versuchstiere erfolgte von nun an gemeinsam. Die LD_{50} von 23,4 mg/kg (KÄRBER) für die männlichen Versuchstiere und die LD_{50} von 26,7 mg/kg (KÄRBER) für die weiblichen Versuchstiere ergeben eine mittlere LD_{50} von 25 mg/kg. Es wurden 20 %, 30 % und 40 % der gemittelten LD_{50} = 25 mg/kg vorgespritzt.

Als aussagekräftig erschien uns des weiteren, ob es zu einer Steigerung der Toxizität kommt, wenn eine Dosierung von Neo-Lidocaton®-forte 3 % injiziert wird, die für sich allein gerade keine Sterblichkeit bei den Versuchstieren erzeugte. Auch hier wird eine gemeinsame Betrachtung der Versuchsergebnisse männlicher und weiblicher Versuchstiere vorgenommen.

Für eine weitere Versuchsreihe gingen wir von der Überlegung aus, daß mit 6 Sprühstößen Gingicain M ca. 4,8 mg, d.h. 1/4 der für den Menschen zulässigen Maximaldosis, erreicht wird. (Zusammensetzung: Tetracain 754 mg und Benzalkoniumchlorid 26 mg, Frigen® als Treibmittel)

Entsprechend diesen 25 % der Maximaldosis wollten wir 25 % der in unseren Versuchen festgestellten Höchstdosis für die submucöse 20 %ige Tetracaininjektion bei diesem Versuch vorspritzen, d.h. 8,4 mg/kg pro Versuchstier. Pro Versuchstiergruppe wurde immer die gleiche Anzahl männlicher und weiblicher Versuchstiere gespritzt.

5.3.1. Beeinflussung der LD_{50} von Neo-Lidocaton®-forte 3 % durch vorherige Applikation von 20 %, 30 % und 40 % der LD_{50} 20 %iger Tetracainlösung

Hierbei wurde Neo-Lidocaton®-forte 3 % i.p. und Tetracain s.m. (Mundhöhle) verabreicht.

Neo-Lidocaton®-forte 3 % / LD_{50} (i.p.)	Tetracain 20 % (s.m.)	überlebende Tiere	tote Tiere
105 mg/kg	+ 5 mg/kg (20 % LD_{50})	4	8
105 mg/kg	+ 7,5 mg/kg (30 % LD_{50})	4	8
105 mg/kg	+ 10 mg/kg (40 % LD_{50})	1	11

5.3.2. Beeinflussung der 0 %-Letalitätsdosis von Neo-Lidocaton®-forte 3 % durch vorherige Applikation von 20 %, 30 % und 40 % der LD_{50} 20 %iger Tetracainlösung

Hierbei wurde Neo-Lidocaton®-forte 3 % i.p. und Tetracain 20 % s.m. (Mundhöhle) verabreicht.

Neo-Lidocaton®-forte 3 % (i.p.)	Tetracain 20 % (s.m.)	überlebende Tiere	tote Tiere
90 mg/kg	+ 5 mg/kg (20 % LD_{50})	12	0
90 mg/kg	+ 7,5 mg/kg (30 % LD_{50})	7	5
90 mg/kg	+ 10 mg/kg (40 % LD_{50})	7	5

5.3.3. Beeinflussung der 0 %-Letalitätsdosis von Neo-Lidocaton®-forte 3 % durch 1/4 der LD_{100} 20 %iger Tetracainlösung

Hierbei wurde Neo-Lidocaton®-forte 3 % i.p. und Tetracain 20 % s.m. (Mundhöhle) verabreicht.

Neo-Lidocaton®-forte 3 % (i.p.)	Tetracain 20 % (s.m.)	Überlebende Tiere	tote Tiere
90 mg/kg	+ 8,4 mg/kg	12	8

6. DISKUSSION

Die intraperitoneale Injektion von 0,5 %iger Tetracainlösung ergab für die männlichen Versuchstiere eine LD_{50} von 46,8 mg/kg und für die weiblichen Versuchstiere eine LD_{50} von 51 mg/kg.

Da sich die Vertrauensbereiche der LD_{50}-Werte für die weibliche und männliche Versuchsreihe überlappen, besteht kein signifikanter Unterschied der Wirkung 0,5 %iger Tetracainlösung bei intraperitonealer Injektion zwischen männlichen und weiblichen Versuchstieren.

Für die submucöse Injektion 20 %iger Tetracainlösung ermittelten wir eine LD_{50} von 23,4 mg/kg für die männlichen Versuchstiere und eine LD_{50} von 26,7 mg/kg für die weiblichen Versuchstiere.

Auch bei der submucösen Injektion von 20 %iger Tetracainlösung überlappen sich die Vertrauensbereiche der LD_{50}-Werte für weibliche und männliche Versuchstiere deutlich, sodaß kein signifikanter Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Versuchstieren besteht.

Vergleicht man die LD_{50}-Werte der intraperitonealen Injektion 0,5 %iger Tetracainlösung und der submucösen Injektion 20 %iger Tetracainlösung miteinander, so wird die deutlich höhere Toxizität der submucösen Anwendung 20 %iger Tetracainlösung deutlich.

Die Konzentration wird bei der Dosierungsberechnung der zu applizierenden Menge berücksichtigt; entscheidend ist die absolute Menge der gespritzten anästhetischen Substanz, d.h. 1 ml einer 3 %igen Lösung sind so toxisch wie 3 ml einer 1 %igen Lösung.

Nach früheren Untersuchungen (5, 15, 20) liegt die LD_{50} bei intravenöser Applikation von Tetracain zwischen 8,6 - 9,5 mg/kg (tierexperimentelle Untersuchungen mit Mäusen). Nach dem von SCHRÖDER (46) ermittelten Verhältnis von 1 : 2,75

im Vergleich intravenöser Injektion : Mundvorhofinjektion ergibt sich rechnerisch für die submucöse Injektion im Mundvorhof von Mäusen eine LD_{50} von 23,75 mg/kg - 26,13 mg/kg (8,6 - 9,5 mg/kg intravenöse Injektion x 2,75 = 23,75 - 26,13 mg/kg).

Die von uns für die submucöse Injektion 20 %iger Tetracainlösung ermittelten LD_{50}-Werte (siehe oben) liegen in dem rechnerisch zu erwartenden Bereich.

Durch unsere Untersuchungen konnten wir das von SCHRÖDER (46) für Kaninchen ermittelte Verhältnis von 1 : 2,75 im Vergleich intravenöser Injektion : Mundvorhofinjektion auch bei Mäusen als Versuchstiere bestätigen.

Der Unterschied der LD_{50}-Werte zwischen intravenöser und submucöser Injektion von Tetracain ist darauf zurückzuführen, daß bei submucöser Injektion ein Teil der anästhetischen Substanz bereits im Gewebe metabolisiert wird, bevor sie in die Blutbahn eintritt.

Die Hydrolyse von Tetracain findet sowohl im Blutplasma als auch in der Leber statt, was tierexperimentell an Tieren mit zerstörter Leber bestätigt werden konnte, die infolgedessen sehr viel anfälliger für die toxischen Wirkungen der Lokalanästhetika waren (6).

Der Unterschied der LD_{50}-Werte zwischen der submucösen und der intraperitonealen Applikation von Tetracain ist darauf zurückzuführen, daß bei der intraperitonealen Applikation zusätzlich zu der Metabolisierung im Gewebe noch direkt im Anschluß daran die hepatische Clearance erfolgt.

Für Neo-Lidocaton®-forte 3 % wurde bei intraperitonealer Injektion eine LD_{50} von 103,3 mg/kg für die männlichen und von 104,2 mg/kg für die weiblichen Versuchstiere ermittelt. Die Vertrauensbereiche der LD_{50}-Werte für die männlichen und weiblichen Versuchstiere überlappen sich nahezu vollständig, d.h. bei männlichen und weiblichen Versuchstieren besteht kein signifikanter Unterschied in der Wirkung von Neo-Lidocaton®-forte 3 % bei intraperitonealer Injektion. Diese Wer-

te entsprechen in etwa den von RUNTE (41) für Xylestesin®-S LD_{50} = 107,25 mg/kg und für Xylestesin®-F LD_{50} = 106,25 mg/kg und dem von WÜNSCHE (52) für Xylocain® 2 %ig-Epinephrin 1,25 mg% LD_{50} = 116 mg/kg ermittelten Werten.

Bei den Versuchen zur Untersuchung der Toxizitätsbeeinflussung des Leitungsanästhetikums durch vorherige Gabe eines Oberflächenanästhetikums wurden als Dosierungen für Neo-Lidocaton®-forte 3 % 105 mg/kg = LD_{50} und 90 mg/kg = die Dosierung, bei der gerade keine Sterblichkeit mehr eintritt, gewählt.

Da die LD_{50} von weiblichen und männlichen Versuchstieren für die submucöse Injektion von 20 %iger Tetracainlösung etwas differierte, wurde der Mittelwert von 25 mg/kg herangezogen, wovon 5 mg/kg (20 %), 7,5 mg/kg (30 %) und 10 mg/kg (40 %) vorgespritzt wurden.

Versuche zur Beeinflussung der LD_{50} = 105 mg/kg von Neo-Lidocaton®-forte 3 % durch vorherige Applikation von 20 %, 30 % und 40 % der LD_{50} = 25 mg/kg für 20 %ige Tetracainlösung:

Neo-Lidocaton®-forte 3 % LD_{50}		Tetracain 20 %ig	Ü	T
105 mg/kg	+	5 mg/kg	4	8 (66,6 %)
105 mg/kg	+	7,5 mg/kg	4	8 (66,6 %)
105 mg/kg	+	10 mg/kg	1	11 (91,3 %)

Diese Versuchsreihe zeigt eine Erhöhung der LD_{50} mit einer Erhöhung der Sterblichkeit von 50 % auf 66,6 %, d.h. um 16,6 % bei vorheriger Applikation von 5 mg/kg und 7,5 mg/kg 20 %iger Tetracainlösung.

Werden 10 mg/kg der 20 %igen Tetracainlösung vorgespritzt, eine Menge, die allein von allen Versuchstieren vertragen wurde, steigt die Sterblichkeit sogar von 50 % auf 91,3 %, d.h. um 41,3 %, an.

Daraus läßt sich eine deutliche Beeinflussung der Wirkung des Neo-Lidocaton®-forte 3 % durch vorherige Applikation von

20 %iger Tetracainlösung feststellen.

Versuche zur Beeinflussung der 0 %-Letalitätsdosis = 90 mg/kg von Neo-Lidocaton®-forte 3 % durch vorherige Applikation von 20 %, 30 % und 40 % der LD_{50} = 25 mg/kg 20 %iger Tetracainlösung:

Neo-Lidocaton®-forte 3 %		Tetracain 20 %ig	U	T
90 mg/kg	+	5 mg/kg	12	0
90 mg/kg	+	7,5 mg/kg	7	5 (41,5 %)
90 mg/kg	+	10 mg/kg	7	5 (41,5 %)

Während es bei vorheriger Applikation von 5 mg/kg Tetracain zu keiner wahrnehmbaren Steigerung der Toxizität des Neo-Lidocaton®-forte 3 % kam, konnten wir nach vorheriger Applikation von 7,5 mg/kg und 10 mg/kg Tetracain einen Anstieg der Sterblichkeit von 8 % auf 41,5 % feststellen.

Bei vorheriger Applikation von 1/4 der Maximalmenge konnte ein Anstieg von 8 % auf 40 % Sterblichkeit festgestellt werden.

90 mg/kg	+	8,4 mg/kg	12	8

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß die Toxizität des intraperitoneal injizierten Neo-Lidocaton®-forte 3 % sich bei vorheriger Applikation des Oberflächenanästhetikums Tetracain erheblich verstärken kann.

Dennoch dürfen diese Versuchswerte nicht einfach so hingenommen werden.

Berücksichtigt werden müssen folgende Gesichtspunkte:

a) Kommt es, wie KRÜGER (27) angibt, zu einer linearen Addition der toxischen Eigenschaften des Leitungsanästhetikums und des Oberflächenanästhetikums?

b) Kommt es durch die Applikationsart nochmals zu einer möglichen Toxizitätsveränderung?

c) Inwieweit lassen sich die Tierversuche auf den Menschen übertragen?

a) Um Aussagen über eine eventuelle lineare Addition der toxischen Wirkungen von Tetracain und Neo-Lidocaton®-forte 3 % machen zu können, muß man die beiden Lokalanästhetika in ihrer Wirkung vergleichen können.
Nach VIETEN und KEIL (20) beträgt die LD_{50} für Lidocain bei i.v. Injektion 30 mg/kg im Vergleich zu 9,5 mg/kg bei i.v. Injektion von Tetracain.
Daraus läßt sich ableiten, daß Lidocain ca. 1/3 so toxisch ist wie Tetracain.
HARNISCH (8) stellte in Dauerinfusionsversuchen an Kaninchen fest, daß Tetracain mit 0,15 mg/kg/min vertragener Dauerinfusionsdosis 3,3 x toxischer ist als Lidocain mit 0,5 mg/kg/min.
In unseren Versuchen stellten wir mit einer LD_{50} von 25 mg/kg für die submucöse Tetracaininjektion und einer LD_{50} von 105 mg/kg für die intraperitoneale Applikation von Neo-Lidocaton®-forte 3 % fest, daß Tetracain unter Berücksichtigung des Applikationsortes um den Faktor 4,2 x toxischer ist als Neo-Lidocaton®-forte 3 %.
Verwendet man dieses Verhältnis zur Umrechnung der vorher applizierten 20 %igen Tetracainlösung, kann man eine der gespritzten 20 %igen Tetracainlösung adäquate Menge Neo-Lidocaton®-forte 3 % errechnen.

Beispiel: 90 mg/kg Neo-Lidocaton®-forte 3 % + 5 mg/kg Tetracain 20 %

ergibt

90 mg/kg + 5 mg/kg x 4,2
= 90 mg/kg + 21 mg/kg
= 111 mg/kg

Durch die Addition dieser, der 20 %igen Tetracainlösung entsprechenden Menge Neo-Lidocaton®-forte 3 % müßte sich die gleiche Wirkung ergeben, als würde man 111 mg/kg Neo-

Lidocaton®-forte 3 % allein intraperitoneal spritzen, vorausgesetzt, es würde sich im Tierversuch auch eine Addition der Wirkungen von Tetracain 20 % und Neo-Lidocaton®-forte 3 % verifizieren.
Aus dem durch Umrechnung des vorher applizierten 20 %igen Tetracain und Addition zu dem nachfolgend gespritzten Neo-Lidocaton®-forte 3 % erhaltenen Wert kann man Rückschlüsse auf die tatsächlich zu erwartende Sterblichkeit im Falle einer linearen Addition der toxischen Wirkungen beider Anästhetika ableiten.
Stellt man nun an Hand der oben erläuterten Umrechnung die bei der jeweiligen Dosis zu erwartende Sterblichkeit - ablesbar aus der Regressionsgeraden der Probit-Analyse für Neo-Lidocaton®-forte 3 % - bei Wirkungsaddition der tatsächlichen Sterblichkeit gegenüber, erhält man für die Versuche der Toxizitätsbeeinflussung von 20 %iger Tetracainlösung folgende Tabelle:

Neo-Lidocaton®-forte 3 %		Tetracain 20 %	zu erwartende Sterblichkeit	tatsächliche Sterblichkeit
90 mg/kg	+	5 mg/kg (= 21 mg/kg Neo-Lidocaton®-forte 3 %)	77 %	0 %
90 mg/kg	+	7,5 mg/kg (= 31,5 mg/kg)	96,5 %	41,5 %
90 mg/kg	+	8,4 mg/kg (= 35,2 mg/kg)	98,6 %	40 %
90 mg/kg	+	10 mg/kg (= 42 mg/kg)	nicht ablesbar mind. 100 %	41,5 %
105 mg/kg	+	5 mg/kg (= 21 mg/kg)	98,8 %	66,6 %
105 mg/kg	+	7,5 mg/kg (= 31,5 mg/kg)	nicht ablesbar mind. 100 %	66,6 %
105 mg/kg	+	10 mg/kg (= 42 mg/kg)	nicht ablesbar mind. 100 %	91 %

Es ergeben sich Unterschiede in der Art und Weise, daß die tatsächliche in den Versuchen festgestellte Sterblichkeit um ca. 30 - 60 % unter der zu erwartenden Sterblichkeit liegt.

Gerade der Versuch 90 mg/kg Neo-Lidocaton®-forte 3 % + 8,4 mg/kg 20 %ige Tetracainlösung zeigt, daß die Aussage, bei 1/4 der Belegung der Gesamtdosis von Tetracain durch eine Oberflächenanästhesie muß auch die für Lidocain bestehende Höchstdosis um 1/4 gesenkt werden, nicht zutrifft.

Nach LÄUBENDER und OST (30) beträgt die tödliche Dosis vermutlich bei Tetracaininjektionen für den Menschen 1,5 - 3 mg/kg, d.h. 105 - 210 mg Tetracain absolut. Es handelt sich hierbei um das 5- bis 20-fache der maximal zulässigen Höchstdosis für die Tetracainanwendung.

Überträgt man diese Relation auf den Tierversuch, ergibt sich aus der beim Menschen maximal zulässigen Grenzdosis von 20 mg bei den Versuchstieren 1/5 bis 1/10 der Dosis mortalis Dm = 35 mg/kg, d.h. 3,5 - 7 mg/kg.

In unserer Versuchsanordnung spritzten wir also etwa im Bereich der für den Menschen zulässigen Maximaldosierung vor, einem Betrag, von dem man auch eine deutliche Wirkungssteigerung im Tierversuch erwarten dürfte. So meinen wir, daß die Versuche gezeigt haben, daß zweifellos eine Toxizitätssteigerung des Lokalanästhetikums Neo-Lidocaton®-forte 3 % durch die vorherige Oberflächenanästhesie mit Tetracain eingetreten ist, daß man jedoch nicht von einer linearen Addierbarkeit der verwendeten Dosierungen sprechen kann.

Die rechnerische Auswertung der gleichzeitig von HUNSICKER-BURGHARTSWIESER (17) untersuchten Toxizitätssteigerung des Leitungsanästhetikums Ultracain® D-S forte bei vorheriger Oberflächenanästhesie mit Tetracain bestätigte ebenfalls, daß die toxische Wirkung dieser Substanzkombination subadditiv ist.

b) Bei der Bewertung der Versuchsergebnisse ist zudem zu berücksichtigen, daß durch die submucöse Injektion die toxische Wirkung im Tierversuch stärker zum Ausdruck kommt, als dies bei der praktischen Anwendung in der Klinik durch einfaches Aufsprühen auf die Schleimhaut der Fall ist.
So stellte PFEIFFER (38) fest, daß trotz der unterschiedlichen Höhe der von ihm verwendeten Einzeldosierung von Tetracain nur ein verschwindender, aber fast immer gleichgroßer Anteil des Oberflächenanästhetikums, nämlich 1/150 oder 1/180, von der Schleimhaut resorbiert wurde und nachzuweisen war.
Damit stellt die Schleimhaut doch eine beachtliche Barriere für die Resorption des Oberflächenanästhetikums dar, die durch unsere Art der Applikation - submucöse Injektion - von vornherein ausgeschaltet wurde. Im Gegensatz zur klinischen Anwendung mit der nur teilweisen Resorption durch die Schleimhautschicht, gelangte das von uns applizierte Anästhetikum in seiner gesamten Menge in das unter der Schleimhaut gelegene Gewebe und konnte seine toxische Wirkung voll entfalten.

c) Die Übertragung der in Tierversuchen gewonnenen Erkenntnisse ist ohnehin recht problematisch.
So ist zu berücksichtigen, daß Estertyp-Lokalanästhetika aufgrund der erhöhten Metabolisierungsrate, bei Tetracain z.B. 0,25 mg/kg/min (HÜLLER, 16), beim Menschen weniger toxisch sind als bei anderen Säugern. Bei Lokalanästhetika vom Säureamidtyp treten aufgrund der schwächeren mikrosomalen Enzymaktivität beim Menschen die toxischen Wirkungen stärker in Erscheinung als beim Labortier (34).

7. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie treten immer wieder gefährliche Intoxikationen durch das Anästhesiemittel auf. Dies kann auch vorkommen, wenn die von den Herstellern empfohlenen Einzelmaximaldosierungen nicht überschritten werden.

Häufig wird bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie zunächst eine Oberflächenanästhesie mit Tetracainpräparaten vorgenommen.

In diesem Zusammenhang ergibt sich die Frage, inwieweit die Toxizität des eigentlichen Lokalanästhetikums (hier Lidocain) durch solche Maßnahmen erhöht wird.

In der vorliegenden Arbeit sind wir dieser Fragestellung im Tierversuch nachgegangen.

1. Die LD_{50} des intraperitoneal injizierten Neo-Lidocaton®-forte 3 % liegt bei 103,3 mg/kg für männliche und bei 104,2 mg/kg für weibliche Versuchstiere.

2. Bei submucöser Applikation von 20 %iger Tetracainlösung erreicht man die LD_{50} bei 23,4 mg/kg für männliche und 26,7 mg/kg für weibliche Versuchstiere.
   Die intraperitoneale Injektion von 0,5 %iger Tetracainlösung ergab für die männlichen Versuchstiere eine LD_{50} von 46,8 mg/kg und für die weiblichen Versuchstiere eine LD_{50} von 51 mg/kg.

3. Die ermittelten LD_{50}-Werte für die submucöse und die intraperitoneale Tetracaininjektion zeigen eine deutliche Abhängigkeit der Toxizität vom Applikationsort.

4. Wird die LD_{50} = 105 mg/kg des Lokalanästhetikums Neo-Lidocaton®-forte 3 % intraperitoneal injiziert, ist durch die vorherige submucöse Gabe von 20 %, 30 % und 40 % der LD_{50} 20 %iger Tetracainlösung - eine Dosis, die allein von jedem Versuchstier vertragen wurde - eine deutliche Steigerung der Toxizität erkennbar.

Wird gerade die Dosis des Lokalanästhetikums Neo-Lidocaton®-forte 3 % intraperitoneal injiziert, nämlich 90 mg/kg, die von allen Versuchstieren noch vertragen wird, so ergibt die submucöse Vorgabe von 20 %, 30 % und 40 % der LD_{50} der 20 %igen Tetracainlösung ebenfalls eine deutliche Toxizitätssteigerung.
Dabei bleibt festzustellen:
Die submucöse Vorgabe von 5 mg/kg 20 %iger Tetracainlösung entsprechend 20 % der LD_{50} in Kombination mit 90 mg/kg Neo-Lidocaton®-forte 3 % wurde von allen Tieren vertragen.

5. Auf Grund der im Tierversuch ermittelten Werte von LD_{50} = 105 mg/kg für Neo-Lidocaton®-forte 3 % intraperitoneal und von LD_{50} = 25 mg/kg für 20 %ige Tetracainlösung submucös appliziert, kann unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Applikationsorte gefolgert werden, daß 20 %ige Tetracainlösung 4,2 x toxischer ist als Neo-Lidocaton®-forte 3 %.
Unter der Voraussetzung einer linearen Addition der Anästhesiemittelwirkungen kann ein Erwartungswert für die Tiersterblichkeit ermittelt werden.
Die beobachtete Sterblichkeit liegt um 1/3 - 2/3 unter der zu erwartenden Sterblichkeit bei voller Addition der toxischen Wirkungen beider Anästhetika. Es kommt also nicht zu einer vollen Addition der toxischen Wirkungen beider Anästhetika.
Die Aussage, daß bei 1/4 der Belegung der Gesamtdosis von Tetracain durch eine Oberflächenanästhesie auch die für Lidocain bestehende Höchstdosis um 1/4 gesenkt werden muß (27), trifft demnach nicht zu.

6. Wollte man bei allen Vorbehalten die Ergebnisse der Tierversuche auf den menschlichen Bereich übertragen, so ist festzustellen:
Auf Grund der von uns durch die submucöse Injektion in die Mundhöhle geschaffenen, für die Entfaltung der toxischen Wirkungen günstigeren Bedingungen kann eine geringere Beeinflussung der Leitungsanästhesie durch die Ober-

flächenanästhesie trotz der vorhandenen Toxizitätssteigerung in der Regel ohne Bedenken durchgeführt werden, da die im Normalfall benötigten Mengen erheblich unterhalb der zulässigen Maximaldosierung liegen. (Maximaldosierung für Lidocain unter Verwendung von Adrenalin als Vasokonstriktor = 7 mg/kg, entspricht bei einer 3 %igen Lidocainlösung ca. 16 ml)

Bei Kindern ist die zweifellos vorhandene Toxizitätssteigerung des Lokalanästhetikums durch die Oberflächenanästhesie mit Tetracain zu berücksichtigen, da bei Kindern die erlaubten Höchstdosierungsmengen z.T. erheblich unter denen für Erwachsene liegen.

(Bei einem 25 kg schweren Kind beträgt die zulässige Maximaldosis für Lidocain unter Verwendung von Adrenalin als Vasokonstriktor 175 mg, das entspricht bei einer 3 %igen Lidocainlösung ca. 6 ml oder 2 Ampullen).

Bei dosierter Anwendung von Tetracain zur Oberflächenanästhesie, z.B. 2 - 3 Sprühstöße zur Vorbereitung einer Infiltrationsanästhesie, dürften Nebenwirkungen nicht zu erwarten sein.

Unserer Meinung nach liegt das Schwergewicht der Lokalanästhetikaintoxikationen vornehmlich in einer Überschreitung der Höchstdosierung des Infiltrationsanästhetikums, ganz besonders für Kinder, da zur Erreichung einer wirksamen Anästhesie bei Kindern die erlaubten Höchstdosierungen in der täglichen Praxis durchaus zu erreichen sind.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. AUBERGER, H.C. — Praktische Lokalanästhesie
Thieme Verlag, 3. Auflage 1974

2. BRACHMANN, F. — Lokale Störungen bei der zahnärztlichen Anästhesie
Das Deutsche Zahnärzteblatt
XXV/2 S. 46-49

3. FINSTERER, U. — Systematische Komplikationen der zahnärztlichen Lokalanästhesie
Freier Zahnarzt 11 95 (1977)
S. 95-98

4. FRENKEL, G. — Die Schmerzausschaltung
Praxis der Zahnheilkunde
Hrsg. HAUNFELDER, HUPFAUF, KETTERL, SCHMUTH
Urban & Schwarzenberg 1969/1978
S. 1-43

5. FUSSGÄNGER, R. und SCHAUMANN, O. — zit. nach KILLIAN
Lokalanästhesie und Lokalanästhetika
Georg Thieme Verlag 1973
2. Auflage S. 193-200

6. GOODMAN, L.S.
GILMAN, A.G.
GILMAN, A. — Goodman and Gilman's
The Pharmakological Basis of Therapeutics
Sixth Edition 1980 S. 306
MacMillan Publishing Co. Inc.
New York

7. GÜNTHER, H. Zahnarzt Recht und Risiko
Carl Hanser Verlag 1982

8. HARNISCH, H. Zur Toxizität des Xylocain
DZZ 7. Jhrg. Heft 7, S. 380-384

9. HARRIS, S.C. Aspiration before injection of dental local anestetics
Journal of oral surgery Vol. 15
October 1957, S. 299-303

10. HEDDERGOTT, R. Pantocain als Oberflächenanästhetikum
Zahnärztliche Rundschau 1931
Nr. 35, S. 1569-1570

11. HENN, F. Einige Bemerkungen zu den pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften von Bupivacain
Regionale Anästhesie mit einem Langzeitanästhetikum
hrsg. von NOLTE, H. und MEYER, Z.
Thieme Verlag Stuttgart 1971

12. HERFERT, O. Klinische Versuche mit POR 8 (Sandoz), einem neuen synthetischen Vasokonstriktor von neurohypophysärem Typus als Zusatz zu lokalanästhetischen Lösungen
Deutsche Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Band 53 H. 5/8, S. 92-101

13. HERRMANN, D. Intoxikation durch Lokalanästhesie in der zahnärztlichen Praxis
ZWR 84 Jg. 1975 Nr. 14, S. 645-649

14. HOHLFELD, R.A.
Komplikationen bei der Lokalanästhesie
Med. Mschr. 10. Hg. H. 8/1956, S. 503-508

15. HOLLER, W.
Die Toxizität einiger Lokalanästhetika und ihre Beeinflussung durch Vasokonstringentien
DZZ 7. Jg. Heft 20/1952, S. 1198-1204

16. HÜLLER, H. und KRÖTZSCHKE, H.
Klinische Pharmakologie für Stomatologen
Johann Ambrosius Barth, Leipzig
S. 75-80

17. HUNSICKER-BURGHARTSWIESER, B.
Toxizitätssteigerung des Lokalanästhetikums Ultracain® D-S forte nach vorheriger Applikation des Oberflächenanästhetikums Tetracain
Zahnmed. Diss. Tübingen
noch nicht erschienen

18. KARZEL, K.
Lokalanästhetika und Lokalanästhesie
Deutsche Apothekerzeitung
121. Jg. Nr. 4/1981, S. 151-160

19. KEIL und RADEMACHER
zit. nach SOEHRING, K. und FRAHM, M.
Lehrbuch der Anästhesiologie und Wiederbelebung
hrsg. von FREY, R., HÜGIN, W., MAYRHOFER, O.
2. Auflage, Springer Verlag 1971
S. 119-150

20. KEIL und VIETEN — zit. nach JUST
Lehrbuch der Anästhesiologie und Wiederbelebung
hrsg. von FREY, R., HÜGIN, W., MAYRHOFER, O.
2. Auflage, Springer Verlag 1971, S. 173-182

21. KIELHOLZ, P. — Psychopharmaka in der Zahnheilkunde und Drogenabhängigkeit
Schweizer Monatszeitschrift für Zahnheilkunde 1974, S. 1007-1023

22. KILLIAN, H. — Lokalanästhesie und Lokalanästhetika
Georg Thieme Verlag 1973, 2. Auflage, Humantoxikologie und Grundlagen der Lokalanästhesie, S. 193-200

23. KILLIAN, H. — Die Komplikationen der Lokalanästhesie
Der Anästhesist Band 10, Heft 10 1961, S. 294-302

24. KLAMMT, J. — Lokalanästhesie
Allgemeine Chirurgie, Entzündungen und Röntgenologie
SCHWENZER/GRIMM Band 1,
Thieme Verlag 1981, S. 98-122

25. KREBS, R. — Pharmakologie und Toxikologie der Lokalanästhetika
Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie -18- Lokalanästhesie
hrsg. von AHNEFELD, F.W., BERG-

mann, H., BURRI, C., DICK, W., HALMAGYI, M., HÖSSLI, G., RÜGHEIMER, E.
Springer Verlag 1978, S. 32-50

26. KRÖNING, D. Intoxikation durch Lokalanästhetika bei zahnärztlichen Eingriffen
Med. Diss. Berlin 1973
zit. nach HERRMANN (12)

27. KRÜGER, E. Dosierungsprobleme bei der Lokalanästhesie in der zahnärztlichen Praxis
Quintessenz Heft 11/1976, S. 1-6

28. KZBV (Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung) "Schriftliche Mitteilung"

29. LASSNER, J. Zwischenfälle bei der Schmerzbetäubung in der zahnärztlichen Praxis
Der Anästhesist, Band 10 Heft 10 1961, S. 189-194

30. LAUBENDER und OST zit. nach HOHLFELD
Komplikationen bei der Lokalanästhesie
Med. Mschr. 10. Jg. Heft 8/1956, S. 503-508

31. LEHNERT, S. Allgemeine Komplikationen bei der Lokalanästhesie
Das Deutsche Zahnärzteblatt XIX/34, S1 791-801

32. LORBER, C.G.
Zwischenfälle bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie
ZWR 84. Jg. 1975, Nr. 23/24
S. 1081-1083

33. LÜLLMANN, H.
KUSCHINSKY, G.
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart
1970

34. MEYER, J. und
NOLTE, H.
Die Pharmakologie, Toxikologie und klinische Anwendung langwirkender Lokalanästhetika
4. Internationales Symposium über die Regionalanästhesie in Minden 1976
Georg Thieme Verlag 1977

35. MOORE und
BRIDENBAUGH
zit. nach LASSNER
Zwischenfälle bei der Schmerzbetäubung in der zahnärztlichen Praxis
Der Anästhesist Band 10 Heft 10
1961, S. 189-194

36. NOLTE, H. und
OEHMIG, H.
Lehrbuch der Anästhesiologie und Wiederbelebung
hrsg. von FREY, R., HÜGIN, W., MAYRHOFER, O.
2. Auflage, Springer Verlag 1971
S. 291-298

37. PAUL
zit. nach HAUSCHILD
Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
2. Auflage Thieme Leipzig 1960

38. PFEIFFER, H.
Experimentelle und klinische Untersuchungen über Pantocain
Zahnärztliche Welt/Reform
Heft 3/1960, S. 78-80

39. PITKIN-SOUTHWORTH-HINGSON
zit. nach KILLIAN
Komplikationen der Lokalanästhesie
Der Anästhesist, Band 10 Heft 10
1961, S. 294-302

40. ROST
Über die Häufigkeit intravasaler Injektionen und deren Vermeidung
Das Deutsche Zahnärzteblatt
Jg. XIII, Heft 22/1959, S. 699-702

41. RUNTE, H.
Toxizitätssteigerung der Lokalanästhetika Xylestesin®-S und Xylestesin®-F durch Prämedikation von Diazepam
Zahnmed. Diss. 1979

42. SCHIFFBÄUMER
zit. nach SCHÖN
Theorie und Praxis der Allgemeinen Anästhesie
Carl Hanser Verlag München 1952, S. 123-126

43. SCHILLI, W., MAYER, H., TUNKEL, J.
Das Kreislaufverhalten unter zahnärztlicher Lokalanästhesie mit und ohne Epinephrinzusatz
Dtsch. zahnärztliche Zeitschrift 21, 1966, S. 1252

44. SCHÖN, F.
Verbesserung der lokalen Schmerzausschaltung bei zahnärztlichen Eingriffen
DZZ 19 1958, S. 1105

45. SCHÖN, F. Anästhesie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde DZZ 15 1960, Heft 3, S. 329-341

46. SCHRÖDER, F. Die Abhängigkeit der Toxizität der Lokalanästhetika vom Ort der Applikation Fortschritte der Gesichts- und Kieferchirurgie Band 5 1959, S. 127-131

47. SCHULTE, W. Um das Ansehen unseres Standes. Schmerz, Angst und Anästhesie in der Sicht des Patienten Zahnärztliche Mitteilungen Nr. 18 1967, S. 869-874

48. SIEGEL, P. Veränderungen der Toxizität des Lokalanästhetikums Ultracain® durch Prämedikation mit Valium® Zahnmed. Diss. 1978

49. SELDIN und RECANT zit. nach SCHÖN Anästhesie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde DZZ 15 1960, Heft 3, S. 329-341

50. SOEHRING, K. und FRAHM, M. Lehrbuch der Anästhesiologie und Wiederbelebung hrsg. von FREY, R., HÜGIN, W., MAYRHOFER, O. 2. Auflage Springer Verlag 1971 S. 119-150

51. STRITZINGER, H. Todesfälle nach Lokalanästhesie Med. Diss. Berlin 1965 zit. nach HERRMANN

52. THER, L. Grundlagen der experimentellen Arzneimittelforschung Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m.b.H. 1965

53. TOMLIN Death in outpatient dental anesthetic practice Anaesthesia 29, 551, 1974 zit. nach RUNTE

54. WÖRNER, H. Zwischenfälle bei der Lokalanästhesie ZWR 86. Jahrgang 1977 Nr. 2 S. 57-60

55. WÖRNER, H. "Persönliche Mitteilungen"

56. WÜNSCHE, W. Toxizitätssteigerung der Lokalanästhetika Xylocain®-Epinephrin und Xylonest®-Octapressin durch Prämedikation von Diazepam Zahnmed. Diss. Tübingen 1979

9. ANHANG

Dosis-Umrechnungs-Tabellen

Tetracain 0,5 %, intraperitoneale Injektion

Injektionsmengen in ml

Dosis → (mg/kg)	36	40	42	44	48	52	56	60	64
Maus-gewicht ↓									
29 g	0,21	0,23	0,24	0,26	0,28	0,3	0,33	0,35	0,37
30 g	0,22	0,24	0,25	0,26	0,29	0,31	0,34	0,36	0,38
31 g	0,22	0,25	0,26	0,27	0,3	0,32	0,35	0,37	0,4
32 g	0,23	0,26	0,27	0,28	0,31	0,33	0,36	0,38	0,41
33 g	0,24	0,26	0,28	0,29	0,32	0,34	0,37	0,4	0,42
34 g	0,24	0,27	0,29	0,3	0,33	0,35	0,39	0,41	0,44
35 g	0,25	0,28	0,28	0,31	0,34	0,36	0,4	0,42	0,45
36 g	0,26	0,29	0,3	0,32	0,35	0,37	0,41	0,43	0,46

Tetracain 20 %, submucöse Injektion

Injektionsmengen in µl

Dosis → (mg/kg)	5	7,5	8,4	10	15	20	25	30	35
Maus-gewicht ↓									
29 g	0,725	1,10	1,2	1,45	2,2	2,9	3,65	4,35	5,1
30 g	0,75	1,15	1,3	1,5	2,25	3,0	3,75	4,5	5,25
31 g	0,775	1,15	1,3	1,55	2,3	3,1	3,9	4,65	5,4
32 g	0,8	1,2	1,3	1,6	2,4	3,2	4,0	4,8	5,6
33 g	0,825	1,25	1,4	1,65	2,5	3,3	4,1	4,95	5,8
34 g	0,85	1,3	1,4	1,7	2,55	3,4	4,25	5,1	5,95
35 g	0,875	1,3	1,5	1,75	2,6	3,5	4,4	5,25	6,1
36 g	0,9	1,35	1,5	1,8	2,7	3,6	4,5	5,4	6,3

Neo-Lidocaton®-forte 3 %, intraperitoneale Injektion

Injektionsmenge in ml

Dosis → (mg/kg)	90	95	100	105	110	115	120	125
Maus-gewicht ↓								
29 g	0,09	0,09	0,5	0,1	0,105	0,11	0,115	0,12
30 g	0,09	0,095	0,1	0,105	0,11	0,115	0,12	0,125
31 g	0,095	0,1	0,105	0,110	0,115	0,12	0,125	0,13
32 g	0,095	0,1	0,105	0,115	0,115	0,125	0,13	0,135
33 g	0,1	0,105	0,11	0,115	0,12	0,125	0,13	0,14
34 g	0,1	0,11	0,115	0,12	0,125	0,13	0,135	0,14
35 g	0,105	0,11	0,115	0,125	0,13	0,135	0,14	0,145
36 g	0,11	0,115	0,12	0,125	0,13	0,14	0,145	0,15

Jahrgang	Infiltrations-anästhesie	Leitungsanästhesie		Gesamt
	BEMA Nr. 40	BEMA Nr. 41 a	b	
1981	21 011 861	10 384 831	3596	31 400 288
1982	20 726 918	10 282 790	3760	31 013 468
1983	21 122 272	10 394 548	3714	31 520 534

Tabelle 7. Anzahl der Infiltrations- und Leitungsanästhesien der Jahre 1981, 1982 und 1983, entnommen aus der Einzelfallstatistik der KZBV geltend für das gesamte Bundesgebiet
Mitteilung der KZBV (28)

In eigener Praxis niedergelassene Zahnärzte	28 966
Assistenten	4 778
Vertreter	53
Beamtete Zahnärzte	876
Angestellte Zahnärzte	2 566
Nicht beruflich oder fremdberuflich tätige Zahnärzte	10 251
Gesamt	46 488

Tabelle 8. Gesamtzahl der Zahnärzte im Bundesgeibet (Stand 31.12.1983)
Mitteilung der KZBV (28)

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß 36 237 Zahnärzte die Zahnheilkunde aktiv ausüben.

Von diesen 36 237 Zahnärzten wurden insgesamt 31 520 534 Infiltrations- und Leitungsanästhesien im Jahre 1983 im gesamten Bundesgebiet durchgeführt.

Jeder Kollege führte damit im Durchschnitt 870 Infiltrations- oder Leitungsanästhesien pro Jahr durch.

10. LEBENSLAUF

	Bernd Burghartswieser
geboren in Erbach /Odw.	am 26.01.57
als zweiter Sohn der Kaufleute	Georg Burghartswieser und Herta Burghartswieser geb. Braun
Volksschule in Oberstdorf	von 1963-1967
Hohen-Staufen-Gymnasium in Eberbach	von 1967-1976
Abitur am Hohen-Staufen-Gymnasium Eberbach	am 26. Mai 1976
Bundeswehrzeit abgeleistet	vom 01.07.76 - 30.09.77
Studienbeginn an der Universität Tübingen im Studienfach Zahnheilkunde	im Sommersemester 1978
Naturwissenschaftliche Vorprüfung	am 23. März 1979
Zahnärztliche Vorprüfung	am 09. Oktober 1980
Staatsexamen - Zahnheilkunde zahnärztliche Prüfung	am 06. Juni 1983
Approbation als Zahnarzt	am 13. Juni 1983